ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

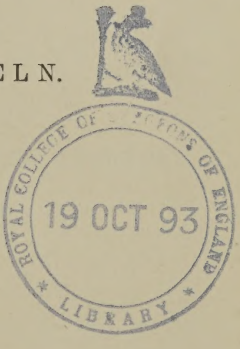
HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

IX.

MIT DREI FARBIGEN TAFELN.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1893.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

SEINEM HOCHVEREHRTEN COLLEGEN UND FREUNDE

HERRN PROFESSOR DR. M. v. NENCKI,

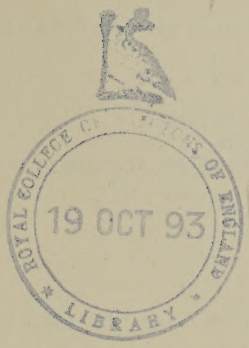
DIRECTOR DER CHEMISCHEN ABTHEILUNG DES KAISERLICHEN INSTITUTES FÜR EXPERIMENTELLE MEDICIN ZU ST. PETERSBURG,

IN AUSGEZEICHNETER HOCHACHTUNG

GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.



Inhaltsverzeichniss.

I. Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Von A. Samojloff.

Seite

I. Literarische Uebersicht 1
II. Die angewandten Untersuchungsmethoden 8
III. Versuche mit intravenöser Eiseninjection bei Katzen 10
IV. Versuche mit subcutaner Injection an Fröschen 14
V. Deutung der Ergebnisse 15
VI. Versuche mit innerlicher Darreichung 18
VII. Literaturverzeichniss 25

II. Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers. Von demselben.

I. Ueberblick über den Stand der Argyriefrage nach der Zusammenstellung von Krysiński 27
II. Eigene Untersuchungen 45

III. Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus. Von A. Lipski.

I. Literarische Uebersicht 62
II. Die angewandten Untersuchungsmethoden 68
III. Eigene Versuche 70
1. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern ohne vorhergegangene Gallengangsunterbindung 70
2. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern nach vorhergegangener Abbindung des Gallenganges 75
3. Versuche mit subcutaner Eiseninjection an Fröschen nach vorhergegangener Abbindung des Gallenganges 77
4. Deutung der Ergebnisse 79
a) Knochenmark 79
b) Magendarmtractus 80
c) Lymphdrüsen 83
5. Versuche mit innerlicher Darreichung von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol 83

IV. Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze. Von A. Sacher.

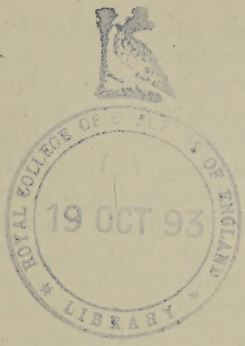
A. Einleitung 88
I. Geschichtliches 88
II. Vorkommen des Zinks in der Natur 92
III. Darstellung und chemische Eigenschaften des Zinks und der in der Medicin gebräuchlichsten Zinkpräparate 93

Seite

B. Die bis jetzt vorliegenden Angaben über die Giftwirkungen des Zinks und seiner Verbindungen 95
I. Ueber metallisches Zink 95
II. Ueber Zinkoxyd 98
1. Beobachtungen an Menschen 98
2. Versuche an Thieren 101
3. Resorption, Excretion und Wirkungen des Zinkoxydes auf die einzelnen Organe 102
III. Ueber Zinkchlorid 104
IV. Ueber Zinksulfat 106
V. Ueber Zinkacetat 108
VI. Ueber Zinkbromür 111
VII. Ueber Zinkalbuminat 111
VIII. Ueber pyrophosphorsaures Zinkoxydnatron und valeriansaures Zink 111
C. Eigene Versuche 112
I. Darstellung des weinsauren Zinkoxydnatrons und Vorversuche mit demselben 112
II. Darstellung des Zinkalbuminates und Vorversuche mit demselben . 115
III. Allgemeinwirkungen des weinsauren Zinkoxydnatrons und des Zinkalbuminates 117
1. Wirkung auf Frösche 117
2. Versuche an Warmblütern 119
a) Wirkung des Zinkalbuminates bei intravenöser Injection . 120
b) Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection . . 121
c) Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminates bei der Application per os 122
d) Versuche mit dem Zinkhämol 124
IV. Locale Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminates . . . 126
1. Wirkung aufs Herz 126
a) Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate 126
b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt 131
2. Blutdrucksversuche 133
3. Wirkung des Zinks auf die Gefässe 137
4. Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminates auf den quergestreiften Muskel 141
5. Wirkung des Doppelsalzes auf die der Willkür nicht unterworfene Muskulatur 143
V. Ausscheidung und Ablagerung des Zinks 144
1. Allgemeines über die zum Nachweis des Zinks gebrauchten Untersuchungsmethoden 144
2. Ueber die Ausscheidung des Zinks 146
3. Ueber die Resorption und Ablagerung des Zinks im Organismus 147
VI. Schlussbetrachtungen 149
VII. Literaturverzeichniss 152

V. Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Von E. Grahe.

I. Uebersicht der Literatur 155
II. Eigene Untersuchungen 159
1. Darstellung der Zinkverbindung des Blutfarbstoffes mit Hülfe von Zinkstaub 159
2. Darstellung derselben mit Hülfe von oxydfreiem metallischen Zink . 164
3. Darstellung derselben mit Hülfe von reinem Zinkoxyd und Zinkoxydhydrat 164
4. Darstellung derselben mit Hülfe von Zinksalzen 165
5. Darstellung derselben aus krystallisirtem Oxyhämoglobin 166
6. Darstellung und Zusammensetzung von chemisch reinem Zinkparhämoglobin 168
7. Ueber Hämol und Zinkhämol 170



I.

Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus.

Von

Alexander Samojloff aus Odessa.

I. Literarische Uebersicht.

Es hiesse Eulen nach Athen tragen, wollte ich auf die biologische Bedeutung des Eisens für den Organismus des Menschen und der höheren Thiere hinweisen. Nichtsdestoweniger ist die genaue Feststellung der Eisenmenge des Harnes und der Galle buchstäblich erst eine Errungenschaft der letzten Tage; ja die Frage nach dem Kreislauf des Eisens ist sogar noch jetzt nicht gelöst. Bis vor kurzer Zeit hatte die Wissenschaft über die erste principielle Grundfrage jeder pharmakologischen und therapeutischen Forschung, nämlich über die der Resorption des Eisens nicht einmal eine annähernd richtige, auf Thatsachen sich stützende Vorstellung. Dass von einer wissenschaftlichen Therapie sowie von einer wissenschaftlichen Erklärung der empirisch gefundenen Therapie unter solchen Umständen bisher kaum die Rede sein konnte, begreift sich von selbst.

In den letzten Jahren ist nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die etwas Klarheit in dieses dunkle Gebiet gebracht haben: einige Probleme scheinen sogar gelöst zu sein, andere sind der Lösung nahe. Dieses Verdienst gebührt unter Anderen auch einigen Forschern, welche mit unserer Hochschule in Verbindung stehen oder gestanden haben, ich nenne z. B. Carl Schmidt (1), G. Bunge (2), und eine ganze Reihe Arbeiten*) aus dem physiologischen und pharmakologischen Institute zu Dorpat. Was die Literatur der Eisenfrage im Speciellen anbetrifft, so verweise ich auf die im siebenten und achten Bändchen der Arbeiten unseres Institutes abgedruckten Untersuchungen von Da-

*) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf das am Ende der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

maskin, Kumberg, Busch, Stender und Anselm, in denen diese erst kürzlich ausführlich besprochen wurde, so dass ich hier nur das Wichtigste davon in kurzen Zügen berühren werde, soweit es zum Verständniss meiner eigenen Versuche unbedingt nöthig ist.

Das Verdienst, die Eisenfrage aufs Neue angeregt zu haben, gebührt Prof. Kobert([22]), der 1883 im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, gestützt auf die Versuche von H. Meyer und Williams([52]) sowie auf seine eigenen die These aufzustellen wagte: „Bei innerlicher Darreichung von (officinellen) Eisenpräparaten findet eine Resorption derselben nicht statt.“ Erst nach mehreren Jahren fand er hinsichtlich dieser Behauptung Unterstützung durch G. Bunge. „Es scheint,“ heisst es in dem 1889 erschienen Lehrbuche des letzteren, „dass die anorganischen Eisenverbindungen gar nicht resorbirt werden.“

Was die Pharmakologen und die kritischen unter den Therapeuten schon lange stillschweigend vermuthet, die unkritischen aber nicht im Entferntesten geahnt hatten, dass nämlich der Behandlung mit anorganischen Eisenpräparaten der feste Boden fehlt, weil noch von Niemanden der Beweis für die Resorbirbarkeit der letzteren geführt wurde, das hatten Bunge und Kobert öffentlich vor der ganzen medicinischen Welt auszusprechen gewagt. Die mit der Darreichung anorganischer Fe-Präparate erzielten Heilerfolge versuchte Bunge auf eine andere, von der Resorbirbarkeit unabhängige Weise zu erklären. Den sicheren Beweis für die gänzliche Unresorbirbarkeit der anorganischen Fe-Verbindungen hat aber Bunge nicht erbracht, was auch für die Zeit, als er sein Buch schrieb, unmöglich war; es fehlten noch damals fast gänzlich die Kenntnisse der Ausscheidungswege des circulirenden Eisens, und deshalb sagt er auch: „Die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisenverbindungen lässt sich nicht entscheiden, solange die Vorfrage nach den Ausscheidungswegen des Eisens nicht sicher entschieden ist.“

Als das Organ, an welches man in Bezug auf die Ausscheidung des Eisens zunächst appelliren muss, ist die Niere zu nennen. Den älteren Angaben zufolge, namentlich denen von Tiedemann und Gmelin([3]), enthält der menschliche Harn immer Eisen und zwar in einer organischen Verbindung, so dass es erst nach der Veraschung nachgewiesen werden kann. Was die Menge des Eisens im 24stündlichen Menschenharne anbetrifft, so widersprechen sich die Angaben der Autoren sehr bedeutend. So fanden Hamburger([4]) 7,6 bis 14,5 mg Fe, C. F. Müller([5]) 7,0—15,0 mg Fe, Walter([6]) 0,9 bis 10,1 mg Fe, Gottlieb([7]) 2,59 mg Fe im Harne pro 24 Stunden und schliesslich fand Socin([8]), dass die Eisenmenge des filtrirten Harnes unbestimmbar gering sei. Fast zu gleicher Zeit mit der Socin'schen Arbeit ist diejenige von N. Damaskin([9]) erschienen, die mit Zuhülfenahme einer einwurfsfreien, von diesem Autor ausgearbeiteten Methode, als Tagesmenge des Fe im menschlichen Harne 0,5—1,5 mg fand; in dieser Arbeit sind auch zum grössten Theil die Fehler der früheren Autoren aufgeklärt, die andere Zahlen aufgestellt haben. Die Zahlen von Damaskin wurden später von Kumberg([9]) und Busch([9]) geprüft und als richtig anerkannt. Brauchbare Zahlen für die vom Menschen bei eisenfreier Kost mit dem Kothe pro Tag abgegebenen

Eisenmengen, die man an den herumreisenden „Hungermenschen“ mit Leichtigkeit hätte gewinnen können, lagen leider bisher nicht vor und konnten daher für die nachstehende Betrachtung nicht mit verwerthet werden ([29]). Alle genannten Autoren, Hamburger, Müller, Walter, Gottlieb und Kumberg, haben daher lediglich auf Grund der von ihnen festgestellten Normalzahl des Eisens im menschlichen Harn versucht, den Einfluss der gewöhnlichen per os dargereichten Eisenpräparate zu studiren, um daraus einen Schluss auf die Resorbirbarkeit des Eisens zu ziehen. Von einigen Meinungsverschiedenheiten abgesehen, sprechen sich diese Forscher dahin aus, dass die Fe-Präparate der Pharmakopöen bei innerlichem Gebrauch einen merklichen Einfluss auf die Fe-Menge des Harnes nicht zeigen.

Dies kann man entweder dadurch erklären, dass man annimmt, das Eisen der genannten Präparate sei unresorbirbar, oder dadurch, dass man es zwar resorbirt werden, aber an anderer Stelle als in der Niere zur Ausscheidung gelangen lässt. Beide Ansichten haben ihre Vertreter gefunden. Scherpf ([10]), Dietl und Heidler ([11]), Rossbach-Nothnagel ([12]), Harnack ([13]) u. A. gehen von der Annahme aus, dass sich auch unlösliche Eisenverbindungen im Magen auflösen, und nehmen an, dass die salzsaure Lösung direct resorbirt wird, im Darm dagegen das Eisen in Alkalialbuminat umgewandelt und als solches aufgenommen wird. Andere Autoren, wie Buchheim ([14]) und Podwyssotzki ([15]) verlegen den Hauptort für die Resorption fast ausschliesslich in den Magen. Diesen Ansichten steht eine andere gegenüber, deren Anhänger nur für Nahrungseisen eine Resorption gelten lassen, die gewöhnlichen Eisenpräparate dagegen als unresorbirbar erklären; dieser Ansicht sind Kletzinski ([16]), Luton ([17]), Bunge ([18]), Kobert ([19]), Neumeister ([54]) u. A.

Bunge fand im Eidotter eine Substanz „Hämatogen“, die eine eisenreiche Eiweissverbindung aus der Gruppe der Nucleoalbumine darstellt, und für die fast ausschliesslich er die Resorbirbarkeit vom Darme aus anerkennt. Prof. Kobert hat in letzterer Zeit zwei eisenhaltige, fast geschmacklose Eiweissverbindungen, Hämol und Hämogallol, aus Blut dargestellt, deren Studium zwar noch fortgesetzt wird; nichtsdestoweniger muss von diesen Substanzen aber schon jetzt ganz bestimmt angenommen werden, dass sie an Resorbirbarkeit alle bis jetzt bekannten Präparate übertreffen. Zum Mindesten möchte ich dies vom Hämogallol behaupten. Busch ([20]) nämlich untersuchte die Harneisenmenge bei innerlicher Eingabe von eiweissartigen Fe-Verbindungen, wie Hämatin, Hämoglobin und Hämogallol, wobei sich ein sehr beachtenswerthes Resultat ergeben hat: das Hämogallol wurde so ausserordentlich resorbirt, dass die Harneisenmenge um mehr als 150 % sich steigerte. Die Annahme einer Resorption nur für organisch gebundenes Eisen wird auch durch eine nach Busch erschienene Arbeit bestätigt: Pio Marfori ([21]) hat auf experimentellem Wege gefunden, dass die von ihm dargestellte, allerdings sehr schlecht schmeckende Eisenalbuminverbindung sehr gut resorbirt wird, während anorganische Eisenpräparate ohne resorbirt zu werden den Darm passiren. Noch auf einen Punkt möge hier hingewiesen werden. Kobert ([22]) und Cahn ([23]) wiesen nach, dass nicht ätzende Manganverbindungen vom Darme aus vollständig unresorbirbar sind, wenn man die Thiere syste-

matisch an das Mangan gewöhnt; füttert man dagegen Thiere mit Mangan, ohne sie vorher daran zu gewöhnen, so gehen sie regelmässig an Erscheinungen eines acuten Darmcatarrhes zu Grunde und im Harn lässt sich dann Mangan in reichlicher Menge nachweisen. Wenn Analogieschlüsse überhaupt erlaubt sind, so darf man auf Grund der nahen Verwandtschaft des Eisens mit dem Mangan schliessen, dass gelegentlich auch anorganische Präparate, falls sie die Darmschleimhaut reizen und einen acuten Darmcatarrh erzeugen, resorbirt werden können. Wendet man aber anorganische, nicht reizende Präparate an, wie dies Kumberg [9]. bei seinen Untersuchungen gethan hat, so erweisen sie sich als vollständig unresorbirbar, wenigstens wenn man die Harneisenmenge als Mass der Resorbirbarkeit betrachtet.

So weit über die Niere als Ausscheidungsorgan für das Eisen, sowohl unter normalen Verhältnissen als auch bei innerlicher Darreichung von Eisenpräparaten, und die sich daran anknüpfenden Betrachtungen.

Gehen wir nun zu den Ausscheidungsverhältnissen des Eisens bei subcutaner resp. intravenöser Application desselben. Nach übereinstimmender Angabe fast aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, wie A. Mayer [24], Kölliker und Müller [25], Quincke [26], Glaevecke [27], Jacobj [28] wird das Eisen auch in diesem Falle sicher durch die Niere ausgeschieden, aber nur zum kleinsten Theil, und darin sind auch fast alle Autoren einig. Nach Jacobj [28] beginnt die Eisenausscheidung durch den Harn, soweit der Nachweis mit $(NH_4)_2S$ gelingt, schon nach 20 Minuten und nach 3 Stunden ist sie beendet; ihre Dauer ist im Allgemeinen an die Anwesenheit des im Blute auf $(NH_4)_2S$ reagirenden Eisens gebunden. Was die Menge des auf diese Weise ausgeschiedenen Eisens anbetrifft, so gelang es Jacobj höchstens 5 % des injicirten Eisens im Harne wieder zu finden. Wenn diese Zahl auch nur einen ungefähren Ausdruck der ausgeschiedenen Fe-Menge darstellt, so unterliegt es dennoch keinem Zweifel, dass die Niere nur den kleinsten Theil des subcutan oder intravenös injicirten Eisens im Harn wieder erscheinen lässt; der andere grösste Theil muss entweder auf eine andere Weise den Körper verlassen, z. B. durch den Darm, oder er wird im Körper auf irgend welche Weise festgehalten, und hier müsste man an die Leber denken.

Vom Darm behaupteten schon Bidder und C. Schmidt [1], dass er vorzugsweise den Ort der normalen Eisenausscheidung darstelle, da der Eisengehalt der Fäces im hungernden Zustande der Thiere sich zur gleichzeitig ausgeschiedenen Harneisenmenge wie 6—10 : 1 verhalte und der Gehalt des trockenen Darmepithels an Eisen 0,46 % betrage. Dagegen behauptete Dietl [29], dass die Leber das Organ sei, dem das Ausscheidungsgeschäft des Eisens zukommt, und zwar geschehe dies vermittelst der Galle. Zaleski [30] ist sogar der Meinung, dass das Eisen ausschliesslich durch die Leber ausgeschieden wird; Aehnliches behauptet auch E. Wichert [31]. In neuerer Zeit vertritt diese Meinung Funke [32]. Auch auf anderem Wege, per exclusionem sozusagen, könnte man an die Leber als Excretionsorgan für das Eisen, denken. So konnten Kölliker und Müller [25] nach subcutaner Injection bedeutender Eisensalzen das Eisen im Magen und Darm nicht wieder auffinden. Ferner konnte Quincke [33] nach In-

jection bedeutender Eisenmengen ins Blut kein Eisen im Secrete Thiry'scher Darmfisteln nachweisen. Gegen diesen Versuch wendet sich aber mit Recht Bunge (2), indem er sagt: „Auch braucht die Eisenausscheidung ja nicht in allen Abschnitten des Darmes vor sich zu gehen." Ferner hat Glaevecke (27) bei seinen mikroskopischen Untersuchungen kein Eisen im Darm finden können. Wenn somit sehr viele Thatsachen dafür zu sprechen schienen, die Leber als Excretionsorgan des Eisens zu bezeichnen, so bestanden andererseits, wie schon oben angedeutet wurde, schon längst schwerwiegende Gründe für den Darm als Ausscheidungsstätte des Eisens. Im vorigen Jahre sind nun noch einige weitere sehr bedeutende Arbeiten erschienen, die, im besten Einklange mit einander stehend, neues Licht in dieses dunkle Gebiet gebracht haben, so dass einige Fragen definitiv entschieden zu sein scheinen.

Eine der sehr wichtigen Arbeiten in dieser Hinsicht ist die von R. Anselm (32). Dieser Autor hat auf Grund der von Damaskin ausgearbeiteten quantitativen Bestimmungsmethode des Eisens, den Eisengehalt der Galle an einem Gallenfistelhund festzustellen versucht. Er untersuchte den Eisengehalt der Galle sowohl unter normalen Ernährungsverhältnissen des Hundes, als auch nach innerlicher und subcutaner Einverleibung verschiedener Eisenpräparate.

Auf Grund sorgfältiger und ausgedehnter Versuche kommt R. Anselm zum Schluss, dass trotz der ungeheuren Fe-Menge, die dem Hunde eingeführt wurde, der Eisengehalt der Galle, der überhaupt sehr gering ist, sich fast auf einer constanten Höhe erhält. Dieses Resultat wird auf immer für die Frage über die Circulation des Eisens von Wichtigkeit bleiben. Fest zu halten ist aber, dass Anselm's Resultate nur die Excretion des eingeführten Eisens durch die Galle vollständig negiren, nicht aber, dass die Leber in irgend einer Beziehung zur Ausscheidung desselben steht. Es ist vielmehr äusserst wahrscheinlich, dass dieses Organ in dieser Beziehung die wichtigste Rolle spielt; daran muss man schon a priori auf Grund derjenigen Kenntnisse, die wir über die Functionen der Leber überhaupt besitzen, denken. Dass die Gruppe der schweren Metalle sich in der Leber anhäuft, ist eine altbekannte Thatsache; ich erinnere an dieser Stelle an das Verhalten des Bleies nach Annuchat (35), des Kupfers nach Ellenberger und Hofmeister (36), des Quecksilbers nach Ludwig (37) und des Mangans nach Cahn (23). Was das Silber anbetrifft, so werde ich in einer weiter hinten in diesem Bändchen folgenden Arbeit zu beweisen versuchen, dass auch dieses Metall sich in der Leber anhäuft. Kurz es liegt auf der Hand, dass das Eisen sich in der Leber anhäufen kann; den directen chemischen Beweis dafür hat aber erst Jacobj (38) in seiner schönen Arbeit erbracht. „Von dem ins Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10 %) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle ausgeschieden, die Hauptmasse (gegen 50 %) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2—3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist." Wenn wir diese schwerwiegende Thatsache mit voller Anerkennung annehmen, so muss

man doch zugestehen, dass durch Jacobj's Arbeit noch nicht Alles für die Aufklärung des Endschicksals des ins Blut resp. subcutan gespritzten Eisens gethan ist: es bleibt uns unbekannt, was mit dem in der Leber deponirten Eisen geschieht, und wohin es dann schliesslich gelangt. Gleich nach Jacobj's Arbeit erschienen zwei Arbeiten, eine von Stender ([20]), auf die ich später zu sprechen komme, und eine von Gottlieb ([39]), in denen man eine Antwort auf diese Fragen findet. Vor Allem werden durch Gottlieb's Untersuchungen die Ergebnisse von Jacobj vollständig bestätigt, indem ersterer zum Schluss kommt, „dass nach protrahirter Einführung des Eisens in den Kreislauf die grösste Menge des Metalls sich in der Leber wiederfindet". Was aber in der Gottlieb'schen Arbeit das grösste Interesse beansprucht, ist die Untersuchung über das Endschicksal des eingeführten Eisens. Gottlieb injicirte einem Hunde subcutan 100 mg Fe, und untersuchte darauf die Fäces auf Fe-Gehalt; innerhalb 28 Tagen nach der ersten Eiseninjection erschienen im Darm 183,1 mg Fe, die Normalausscheidung für 28 Tage (nach Vor- und Nachperiode berechnet) beträgt beim selben Hunde ceteris paribus 86,2 mg, folglich hat der Hund im Laufe von 28 Tagen von dem ihm subcutan beigebrachten 100 mg Fe, durch seinen Darm 96,9 mg Fe ausgeschieden. Dieser classische Versuch wird in der Frage der Circulation des Eisens für immer hohen Werth behalten.

Nach Anselm's, Jacobj's und Gottlieb's Untersuchungen könnte man sich folgende Vorstellung über die Schicksale des Eisens bilden: Das subcutan in nicht ätzender und keine Gerinnung verursachender Form injicirte Eisen wird zum grössten Theil in der Leber deponirt; durch die Galle wird es aus der Leber aber nicht ausgeschieden; es gelangt vielmehr auf eine uns noch nicht näher bekannte Weise und wohl nicht in gelöster Form langsam wiederum in den Kreislauf, um schliesslich definitiv aus dem Organismus durch den Darm ausgeschieden zu werden.

Das sind die Resultate, die bis jetzt auf rein chemischem Wege betreffs der Eisenfrage erzielt wurden.

Ausser der Methode der chemischen Analyse giebt es aber eine andere Untersuchungsmethode, die Methode der makro- und namentlich der mikrochemischen Reactionen, die auch zum Ziele führen kann und zum Theil schon zum Ziele geführt hat. Dieser Methode fehlt allerdings die chemische Genauigkeit, sie operirt nicht mit Zahlen. Dafür ist sie aber im Stande, uns eine klare Einsicht in alle Feinheiten des Vorganges selbst, in die Art und Weise, wie das Eisen in die Leber gelangt, was aus ihm wird, wohin es später gelangt, und in welcher Weise es schliesslich ausgeschieden wird, zu geben.

Diese Methode benutzte hauptsächlich Quincke ([40]), obgleich Perls sie schon vor ihm gekannt zu haben scheint. Quincke erzeugte bei Thieren durch Transfusion gleichartigen Blutes eine künstliche Plethora, wodurch bekanntlich ein Zerfall der rothen Blutkörperchen und nachfolgende Eisenablagerung in verschiedenen Organen eintreten; darauf wurden die aus den Organtheilen angefertigten mikroskopischen Schnitte mit $(NH_4)_2S$ behandelt und studirt. Die Leber zeigte immer Eisenanwesenheit und zwar färbte sich die Peripherie der Acini dunkler

als das Centrum. Das Eisen repräsentirte sich in Form feiner schwarzer Körner, die ihren Sitz innerhalb der Lebercapillaren hatten und von Quincke als weisse Blutkörperchen gedeutet wurden; die Leberzellen selbst waren frei von Eisen. In der Milz fand Quincke Eisenablagerung sowohl in den weissen Blutkörperchen als auch in den Pulpazellen; der Magendarmcanal wurde nicht untersucht, und die Niere ergab ein negatives Resultat.

Glaevecke (27) injicirte den Thieren Eisen in Form der organischen Salze unter die Haut und mikroskopirte dann die Eisenablagerungen in verschiedenen Organen. Die Leber zeigte nach diesem Autor ein verschiedenes Aussehen je nach der seit der Injection verflossenen Zeit. In den ersten 9 Stunden fand Glaevecke alle Zellen diffus gefärbt und von kleinen Körnchen durchsetzt; später verschwinden die Körnchen und die diffuse Färbung beschränkte sich nur auf die Peripherie der Leberläppchen, um dann allmählig ganz zu schwinden. Die Niere zeigte Eisenablagerung in den geraden und gewundenen Harncanälchen, während die Glomeruli, wie auch schon Kobert 1883 angegeben hat, stets eisenfrei waren. Wie die Leber zeigte auch die Niere dasselbe Verhalten der Abhängigkeit der Eisenmenge von der nach der Injection verflossenen Zeit. Milz und Magendarmcanal ergaben nach Glaevecke ein negatives Resultat.

Die pathologischen und physiologischen Eisenablagerungen in verschiedenen Organen wurden von Quincke (41), Peters (42) und Kunkel (43) studirt, und diese Autoren kommen zu dem Schlusse, dass bei der Ablagerung und dem weiteren Transport des Eisens den weissen Blutkörperchen eine bedeutende Rolle zukomme. Minkowski und Naunyn (44) sowie Valentini (45) studirten die Eisenablagerungen nach Arsenwasserstoffvergiftung; Kiener und R. Engel (46) untersuchten die Eisenablagerungen nach Schwefelkohlenstoffvergiftung, die ein Zugrundegehen von rothen Blutkörperchen bewirkt.

Der neueste Versuch, die Eisenfrage mit Zuhülfenahme der makro- und mikrochemischen Eisenreactionen einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen, ist von E. Stender (20) gemacht worden. E. Stender vergiftete intravenös Katzen und Hunde mit Eisen und zwar mit Ferrum oxydatum saccharatum Hornemanni und untersuchte darauf die Organe makro- und mikroskopisch. Kurz gefasst lauten Stender's Resultate folgendermassen: Der Leber kommt die Hauptrolle bei der Frage des Eisenverbleibs im thierischen Organismus zu. In den ersten Stunden nach der Injection betheiligen sich an der Aufnahme des Eisens am meisten die Leberzellen selbst, was man an ihrer blauen diffusen Färbung (Berlinerblau) und den in ihnen spärlich enthaltenen blauen Punkten erkennen kann. In späteren Stadien nach der Injection tritt in den Lebercapillaren eine ungeheure Menge intensiv blau gefärbter Gebilde auf, die nichts Anderes als stark mit Eisen beladene Leukocyten sind. Die Leukocyten nehmen immer die Peripherie der Leberläppchen ein und sind höchst wahrscheinlich zur Aufnahme des Eisens aus den Leberzellen und zu einer Weitertransportirung des Metalles bestimmt. Die Milz theilt nach Stender die Aufgabe der Leber; auch sie enthält sehr viel Eisen, welches vorzugsweise in den Leukocyten der Pulpa und der Schweigger-Seidel'schen Capillarhülsen enthalten ist. Neun Tage nach der Injection (das war bei

Stender die längste Versuchszeit) war noch die Leber und Milz stark mit Eisen beladen. Die Niere zeigte bei Application kleiner Eisendosen eine Eisenablagerung in den gewundenen und geraden Harncanälchen, bei grösseren aber in Uebereinstimmung mit Kobert[22] und im Gegensatz zu Glaevecke[27] auch in den Glomerulis. In der Leber, Milz und Niere fand Stender fast ausnahmslos Hämorrhagien.

Dass durch den Magendarmcanal Eisen ausgeschieden wird, ging mit grosser Wahrscheinlichkeit besonders aus dem makroskopischen Aussehen des mit $(NH_4)_2S$ behandelten Darmes hervor, der dabei auf der Schleimhautseite geradezu schwarz wurde. Diese Schwärzung musste den Gedanken an Ausscheidung des Eisens durch den Darm erwecken. Wenn in einigen Fällen die Färbung nur wenig intensiv war, so braucht dies nicht gegen Stender's Annahme zu sprechen, nachdem es uns jetzt dank Gottlieb's Untersuchungen bekannt geworden ist, dass das Eisen nur sehr langsam zur Ausscheidung durch den Darm gelangt. Die mikroskopische Untersuchung gab sehr wenig Aufschluss über die Art der Ausscheidung: Trotz vielen Suchens konnte Stender nur so weit kommen, dass in der Darmschleimhaut sich kleine blaue Punkte finden, die einmal regellos zerstreut, das andere Mal zu Gruppen vereinigt sind; etwas Näheres darüber konnte er nicht mit Sicherheit aussagen.

Eine sehr wichtige neue Arbeit über Eisen, die von Professor A. J. Kunkel[32], habe ich bis jetzt noch wenig berücksichtigt. Der Verfasser vertritt erstens die Ansicht der directen Resorbirbarkeit der anorganischen Eisenpräparate. Kunkel fütterte Mäuse mit Ferrum oxychloratum und fand später den Eisengehalt der Leber bedeutend vermehrt; auch zeigte die Leber solcher Thiere eine intensive Schwarzfärbung nach Schwefelammoniumbehandlung. Die mikroskopische Untersuchung der Leber hat Verfasser „schon begonnen". Aus der Leber soll das Eisen ausschliesslich durch die Galle in den Darm gelangen; den reichen Gehalt des Darmes an Eisen, den Bidder und Schmidt bestimmt haben, glaubt Kunkel auf einen Rechnungsfehler der letzteren Autoren beziehen zu können. „Am ungezwungensten — meine ich —", sagt Kunkel, „bezieht man das von Bidder und Schmidt gefundene Eisen auf die Galle." Anselm's Arbeit erschien später als die Kunkel'sche und konnte daher von Kunkel nicht berücksichtigt werden.

II. Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden.

Als Versuchsthiere benutzte ich bei meinen Untersuchungen Hunde, Katzen, Ratten und Frösche, die theils subcutan resp. intravenös, theils per os mit Eisen vergiftet wurden. Zur subcutanen resp. intravenösen Injectionen bediente ich mich ausschliesslich des vom bekannten Pharmaceuten Dr. Hornemann in Halle erfundenen und selbst dargestellten Ferrum oxydatum saccharatum solubile, dessen ausgezeichnete Eigenschaften Stender[20] hervorhebt; in der Regel waren in 1 ccm meiner Injectionsflüssigkeit 0,1 des Hornemann'schen

Präparates, oder, auf Eisen berechnet, 7 mg Fe enthalten (das für uns dargestellte Hornemann'sche Zuckereisen enthält 10 % Fe_2O_3, folglich ist in 0,1 der Substanz 0,01 Fe_2O_3 = 0,007 Fe vorhanden). Zu innerlicher Darreichung benutzte ich folgende Präparate: das erwähnte Hornemann'sche Zuckereisen, das Ferrum oxychloratum der letzten russischen Pharmakopöe (3,5 % Fe) und ein nach Prof. Kobert([20]) dargestelltes Hämogallol (0,287 % Fe). Behufs weiterer Untersuchung wurden Hunde, Katzen und Ratten durch Verblutenlassen getödtet; drei intravenös vergiftete Katzen starben von selbst. Zur Durchspülung der Unterleibsorgane, falls eine solche dem Zweck des Experimentes entsprach, benutzte ich die Zaleski'sche ([17]) Methode. Die Frösche wurden nach vorheriger Curaresirung vom Herzen aus durchgespült oder, wenn das nicht nöthig war, in der gewöhnlich üblichen Weise getödtet. Nach genügender Abspülung mit Wasser kamen dann die fraglichen Organe zur weiteren Untersuchung.

Die zur qualitativen Prüfung auf Eisen bestimmten Organe wurden verschieden, je nachdem sie makro- oder mikroskopisch untersucht werden sollten, behandelt. Ein Theil der in kleine Stücke zerlegten Organe wurde in Reagensgläschen mit mit Alkohol verdünntem Schwefelammonium gethan und die eventuelle Schwarzfärbung beobachtet. Ein anderer zu mikroskopischer Prüfung bestimmter Theil der Organe machte zuerst den gewöhnlichen Gang der Härtung (Alkohol von steigender Concentration) und Einbettung (Collodium) durch; darauf wurden Mikrotomschnitte von verschiedener Dicke (10—25 μ) angefertigt, die nach Vornahme der Eisenreaction noch gewöhnlich mit Alauncarmin gefärbt und mikroskopirt wurden. Zum Nachweis des Eisens an mikroskopischen Schnitten benutzte ich die von Schneider ([48]) wie Stender benutzte Methode: die Präparate kamen zuerst eine halbe Stunde und noch länger in Ferrocyankalium (1,5%ige Lösung) zu liegen, dann wurden sie während einer Minute der Salzsäurewirkung (0,45%ige Lösung) ausgesetzt und nachher gründlich mit Aq. destill. abgespült. Obgleich Quincke ([40]) und Kunkel ([43]) der Eisenreaction mit Schwefelammonium den Vorzug geben, so muss ich doch mit Stender die Berlinerblaureaction aufs Beste empfehlen: erstens sind die Bilder bedeutend eleganter und deutlicher als nach $(NH_4)_2S$-Behandlung, und dann ist die nachträgliche Carminfärbung und Conservirung in Canadabalsam bei den Schnitten mit Berlinerblau noch möglich, was von nicht zu unterschätzendem Werthe ist. Was die Zuverlässigkeit der Berlinerblaureaction anbetrifft, so entspricht sie meiner Meinung nach allen Anforderungen. Das Schlimmste, was passiren kann, ist die HCl-Einwirkung aufs Ferrocyankalium, wodurch eine Blaufärbung der Lösung resultirt; nimmt man aber zur Anwendung recht schwache Lösungen (s. o.), so ist die Blaufärbung kaum zu bemerken, so dass von einer Einwirkung auf das Präparat und eventuellen Kunstproducten keine Rede sein kann. Nichtsdestoweniger habe ich, um jegliche Vorwürfe von vornherein abweisen zu können, fast immer zugleich mit der Berlinerblaureaction auch das $(NH_4)_2S$ angewandt, um mich zu überzeugen, dass meine geblauten Präparate keine Kunstproducte waren. Beide Reactionen ergaben jedoch immer analoge Bilder, so dass für den Geübten eine von beiden Färbungen genügt. Dem Anfänger jedoch, der die Technik noch nicht genügend beherrscht,

kann ich nicht dringend genug rathen, stets beide Reactionen anzuwenden. R. Schneider benutzte bei seinen äusserst interessanten Untersuchungen über den Eisengehalt niederer Thiere nur die Berlinerblaureaction, und gegen seine auf der Naturforscherversammlung zu Halle demonstrirten makro- und mikroskopischen Präparate wurde daher von kritischen Zoologen der Einwand erhoben, sie möchten zum Theil als Kunstproducte zu deuten sein. Auch Prof. v. Kennel schloss sich dieser Meinung an. Dadurch veranlasst, wiederholte ich an einigen Aplysiaarten Schneider's Versuche nachdem ich mir die Originalpräparate dieses Forschers durch Prof. Kobert verschafft hatte. In der That bekam ich mit Schwefelammonium, abgesehen vom Farbenunterschied, ganz analoge Bilder wie Schneider. Ich konnte nur den einen Unterschied constatiren, dass meine Aplysien weniger Eisen enthielten als die von Schneider; demgemäss bekam ich auch mit Ferrocyankalium weniger intensive Bläuung als jener Forscher. Aber auch Schneider betont ausdrücklich, dass der Eisengehalt verschiedener Individuen sehr verschieden ist. Alles in Allem genommen muss ich Schneider's Bilder für richtig erklären.

Die vielversprechende Methode von St. Zaleski ([49]), die Eisenreaction an grossen Organstücken zugleich mit der Härtung vorzunehmen, musste ich nach einigen misslungenen Versuchen aufgeben. Ich glaube auch nicht, dass ein Nachuntersucher damit Glück haben wird.

Es sei noch bemerkt, dass ich beim Uebertragen der mikroskopischen Präparate aus einer Flüssigkeit in die andere keine Eisenintrumente sondern Glasnadeln benutzte.

III. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Katzen.

Bevor ich zu meinen Versuchen mit intravenöser Eiseninjection schritt, wollte ich das Verhalten einer ausgeschnittenen Leber dem Eisen gegenüber etwas näher prüfen.

Versuch I. Eine Katze von 1400 g wurde mit Chloroform vergiftet und entblutet; in die Vena portae der ausgeschnittenen Leber wurde dann eine Canüle eingeführt und mit einer Spritze 2,5%ige Rohrzuckerlösung durchgeleitet. Bei dieser Gelegenheit überzeugte ich mich vollständig von der Richtigkeit der Zaleskischen ([47]) Beobachtung, dass beim Durchleiten einer Flüssigkeit durch die Vena portae der Ausfluss nur aus den Venae hepaticae sich vollzieht, während die Art. hepatica und der Ductus choledochus unbetheiligt bleiben. Nachdem die Leber blutleer gemacht worden war, leitete ich durch die Vena portae fünfmal eine und dieselbe Flüssigkeit: 200 ccm 2,5%ige Rohrzuckerlösung, in der 52 mg Fe in Form des Hornemann'schen Zuckereisens enthalten war. Um jetzt das Eisen aus den Gefässen auszutreiben, spülte ich die Leber mit 1,5 l Zuckerlösung nach, bis die Ausflussflüssigkeit keine Reaction mit $(NH_4)_2S$ mehr gab. Der Versuch dauerte im Ganzen 2 Stunden. Kleine Stücke dieser Leber mit $(NH_4)_2S$ behandelt, nahmen schon nach einer kurzen Zeit eine dunkelschwarze Farbe an.

Mikroskopischer Befund. Die Zwischenräume der Leberzellen sind vergrössert, was man der Wirkung der Durchspülung zuschreiben muss. Die Leberzellen selbst sowie die Endothelien der Capillaren zeigten eine Schwellung. Das ganze Präparat wies eine diffuse Blaufärbung auf: stark tingirt waren die Gefässwände; ganz vereinzelt traten auch blaue Punkte in den Leberzellen auf.

Es ist aus diesem Versuch zu schliessen, dass die ausgeschnittene Leber noch nach dem Tode die Eigenschaft besitzt, Eisen aufzunehmen und festzuhalten. Wenn auch unter Umständen beobachtet wird, dass eine ganz normale Leber geschlachteter Thiere mit $(NH_4)_2S$ behandelt, eine schwärzliche Farbe bekommt, so war doch die Berlinerblaufärbung unserer mikroskopischen Präparate so stark, dass unbedingt auf Eisenaufnahme geschlossen werden musste. Dann darf man auch nicht vergessen, dass die Leber sehr fleissig durchgespült wurde, und dass eine Durchspülung sehr oft ein doppelschneidiges Schwert ist: je fleissiger man durchspült, desto sicherer ist man, dass kein mechanisch anhaftendes Eisen in den Capillaren nachbleibt, dass aber dabei auch aufgenommenes und bereits abgelagertes Eisen aus den Leberzellen wieder ausgespült wird, lässt sich denken.

Versuch 2 vom 18. IX. Eine junge Katze von 1900 g wird aufgespannt und ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene Vena jugularis dextra langsam mit einer Pravaz'schen Spritze eine Zuckereisenlösung, enthaltend im Ganzen 103 mg Fe (ca. **54** mg Fe pro Kilo), injicirt. Die Injection dauerte 10 Minuten. 15 Minuten nach der Einspritzung wird das Thier durch Entblutenlassen aus der Art. carotis getödtet. Die dabei gewonnene Blutmenge wird defibrinirt und zum Absetzen der rothen Blutkörperchen stehen gelassen; nach dem Absetzen gibt das Serum mit $(NH_4)_2S$ eine Schwarzfärbung (bei längerem Stehen).

Bei der Section finden sich in der Harnblase ca. 18 ccm normal aussehender Harn, der auf Zusatz von $(NH_4)_2S$ keine Schwarzfärbung zeigt. Die Organe der Brust- und Unterleibshöhle erweisen sich, abgesehen von der durch Entblutung entstandenen abnormen Blässe, vollständig normal. In die Vena portae werden vermittelst einer 20 ccm fassenden Spritze 800 ccm der 2,5%igen Rohrzuckerlösung injicirt; schon nach der dritten Spritze zeigte die Spülflüssigkeit keine Eisenreaction mehr mit $(NH_4)_2S$. Kleine Leberstücke mit $(NH_4)_2S$ behandelt, weisen schon nach einigen Minuten eine intensive Schwarzfärbung auf.

Bei mikroskopischer Betrachtung der Leberpräparate scheinen die Zwischenräume der Leberzellen vergrössert zu sein; die Leberzellen selbst, sowie die Endothelien der Capillaren weisen eine trübe Schwellung auf. Die mikrochemische Reaction nach Ferrocyankalium- und HCl-Behandlung äussert sich in einer diffusen blauen Färbung der Leberzellen, ganz vereinzelt sind auch kleine blaue Punkte in den Leberzellen zu sehen. Am intensivsten haben eine blaue Farbe die Venen- und Capillarwände angenommen, während die Gallengänge vollständig unbeeinflusst von der Reaction geblieben sind. Im Allgemeinen war die Leber eisenreicher als beim ersten Versuche.

Dieser Versuch unterscheidet sich nach der Art der Anstellung vom vorigen nur wenig; auch das Resultat ist ähnlich dem vom ersten Versuch: 15 Minuten nach der Injection lässt sich schon in der Leber Eisen nachweisen, und zwar wird es in den Gefässwänden und Leberzellen abgelagert, was aus der diffusen Färbung hervorgeht.

Versuch 3 vom 17. IX. Eine Katze von 1800 g erhält durch die Vena jugularis langsam 94 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. **52** mg Fe pro Kilo). Am anderen Tage wurde der gesammte Harn auf ungebundenes Eisen mit $(NH_4)_2S$ untersucht: er war eisenfrei. Auch bei Zusatz von Salzsäure, Erhitzen damit und nachträglichem Versetzen mit Ammoniak und Schwefelammon trat keine deutliche Schwärzung desselben ein. Dieses Ausbleiben oder Minimalsein der Schwefelammoniumreaction des Harns nach intravenöser sowie auch nach subcutaner Reaction von Ferrum oxydatum saccharatum habe ich zwar nicht immer, aber auch sonst noch mehrfach beobachtet. Bis zum 26. IX. befand sich die Katze sehr gut, frass und war munter. Am 27. IX. stellten sich Appetitlosigkeit und Diarrhöe ein und am 28. IX., also 11 Tage nach der Eiseninjection, starb die Katze.

Ausser einer leichten Röthung der Magen- und Rectumschleimhaut zeigten sich bei der Section keine Veränderungen der Organe. Leber, Milz, Niere, Magen, verschiedene Theile des Dünndarmes, Proc. vermiformis, Dickdarm, mesenteriale Lymphdrüsen und Knochenmark werden mit $(NH_4)S_2$ behandelt. Intensiv schwarz werden schon nach einer kurzen Zeit Leber und Milz; Lymphdrüsen und Knochenmark färben sich auch dunkelgrün und werden dann schliesslich ganz schwarz; dagegen bleiben der ganze Magendarmtractus und die Niere hell.

Mikroskopischer Befund. Die Leber zeigt im Allgemeinen das von Stender beschriebene Bild. In den Capillaren ist eine grosse Zahl von blau aussehenden Zellen vorhanden, wobei die Peripherie der Acini bedeutend reicher an solchen Leukocyten ist als das Centrum, wo sie nur sehr spärlich vertreten sind. Was die Leukocyten selbst anbetrifft, so ist ihr Protoplasma diffus blau gefärbt; der Kern erscheint dunkler als das Protoplasma tingirt. Im Allgemeinen enthielt die Leber im Vergleich zu den Leberpräparaten der Stender'schen Katzen, die nur 2—3 Tage nach der Injection lebten, weniger Eisen, jedenfalls dem Anscheine nach. Im Lumen der grossen, sowie der kleinen Gefässe sieht man lange viereckige Krystallnadeln von körniger Beschaffenheit; an ungefärbten Präparaten erscheinen sie gelb, Alauncarmin färbt sie hellroth, durch Ferrocyankalium + HCl bekommen sie eine schöne grüne Farbe. Diese Krystalle sind wahrscheinlich durch das Einwirken des Alkohols aufs Blut entstanden und müssen als Parhämoglobinkrystalle im Sinne von Nencki gedeutet werden. Das Lumen sowie die Wände der Gallengänge waren vollständig frei von Eisen. Die Milz enthielt ebenso wie die Leber nicht viel Eisen. Die Malpighischen Körperchen waren frei von Eisen, in der Pulpa waren blau gefärbte weisse Blutkörperchen zu sehen. In den Gefässen Parhämoglobinkrystalle. Die Niere war bei mikroskopischer Betrachtung fast eisenfrei. Der Magendarmcanal bot dasselbe unbestimmte Bild, wie es Stender beschrieben hat. Eisenkörnchen waren überall zu sehen, aber das war auch das einzige, was man dem Bilde entnehmen konnte.

Dieser Versuch ist nach mehreren Richtungen hin bemerkenswerth. Zunächst steht das fast völlige Fehlen des ungebundenen Eisens im Harn nach Einspritzung einer letalen Dose zu den Versuchen von Jacobj ([38]) etwas im Gegensatz. Zur Erklärung dieser Differenz muss angenommen werden, dass das von Jacobj nach dem Vorgange von Hans Meyer benutzte weinsaure Eisenoxydnatron ein zur Injection ins Blut viel weniger passendes Präparat ist als das Hornemann'sche Zuckereisen; indem ersteres rasch von der Niere aus in den Harn selbst bei kleinen Dosen übertritt, erscheint von letzterem bei vorsichtiger Einspritzung gar nichts im Harn. Für Praktiker, welche durchaus Eisen subcutan einspritzen wollen, würde also das Hornemann'sche Präparat vor dem von Meyer und Jacobj benutzten den Vorzug verdienen, indem es viel weniger die Gefahr einer Nephritis heraufbeschwört. Diesen Anschauungen entspricht auch die Thatsache, dass die tödtliche Dose des Hornemann'schen Präparates (auf Fe berechnet) viel grösser ist als die des anderen: unsere Katze starb bei 52 mg Fe pro Kilogramm erst nach 11 Tagen, und andere Thiere ertrugen noch mehr, während bei Hans Meyer's Versuchen nach 20—50 mg binnen weniger Tage der Tod eintrat. — Hinsichtlich des mikroskopischen Befundes liefert unser Versuch eine Bestätigung der Angaben von Stender. Die beobachteten aus aufgelösten Blutkörperchen entstandenen Krystalle sind wohl lediglich auf die Härtung im Alkohol zu beziehen, da sie auch sonst gelegentlich vorkommen. Ihre Grünfärbung beruht auf Vermischung aber wohl nicht auf chemischer Verbindung mit Eisen.

Versuch 4 vom 20. IX. Eine Katze von 1300 g erhält durch die Vena jugularis dextra 126 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. 97 mg Fe pro Kilo). Der während der Nacht gesammelte Harn giebt auf Zu-

satz von $(NH_4)_2S$ einen geringen schwarzen Niederschlag. In der Nacht des 5. X, also 14 Tage nach der Injection, starb die Katze.

Bei der Section nichts Abnormes an den Organen wahrnehmbar. Nach Behandlung verschiedener Organstücke mit Schwefelammonium lässt sich im Allgemeinen derselbe Befund wie bei Versuch 3 constatiren: Leber und Milz werden sofort intensiv schwarz; tief dunkelgrün erscheinen Lymphdrüsen und Knochenmark, am wenigsten scheint sich die Niere an der Reaction zu betheiligen. Ein abweichendes Resultat im Vergleich zu Versuch 3 ergab der Magendarmcanal, indem sich der Dünndarm, besonders dessen oberer und unterer Theil, sowie der Dickdarm ziemlich intensiv schwarz färbten; die Schwarzfärbung bezog sich aber nur auf die Schleimhaut, da die Serosa und Muscularis, soweit man die letzteren an Durchschnitten übersehen konnte, hellgrün erschienen. Durch eine intensive Tinction zeichneten sich deutlich die lymphatischen Apparate des Darmtractus aus.

Mikroskopischer Befund. Von der Leber und Milz ist dasselbe zu sagen, was schon bei Versuch 3 über diese Organe gesagt wurde, nur muss ich betonen, dass der Eisengehalt hier ein bedeutend grösserer war. Die Niere war eisenfrei. Der Magen zeigte nichts Auffälliges, ebensowenig der Dickdarm. Dagegen ergab der Dünndarm sehr wichtige Ergebnisse. Im oberen Theil des Dünndarmes erschienen alle am Präparate befindlichen Drüsenlumina, die im Quer- und im Längsschnitte getroffen waren, mit einer blauen Masse angefüllt. Die Zotten selbst waren von blauen Streifen, die den Eindruck eisenhaltiger Lymphgefässe machten, durchsetzt. Den klarsten Aufschluss aber über die Eisenausscheidung durch den Darm ergab der untere Theil des Dünndarmes: die lymphatischen Apparate waren durchsetzt von blauen Punkten, die schon bei mittlerer Vergrösserung als Leukocyten gedeutet werden konnten; solche blaue Punkte waren auch überall in den Drüsen und Zotten und zwar hart an der Membrana propria, sowie auch im Centrum der Zotten zu sehen. Bei starker Vergrösserung mit Immersionssystem repräsentirten sich die kleinen Punkte als Leukocyten mit deutlichen Protoplasmacontouren und mit besonders intensiv tingirtem Kerne. Bei genauem Zusehen war es sehr deutlich zu erkennen, dass hie und da neben den Leukocyten kleine blaue Eisenpartikelchen lagen, die man zuweilen noch zwischen den Epithelzellen der Schleimhaut verfolgen konnte. Rund herum um die Leukocytengruppe befand sich fast immer ein diffus blau gefärbter Hof.

Versuch 5 vom 4. X. Eine Katze von 2970 g erhält durch die Vena jugularis sinistra 325 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (ca. **109** mg Fe pro Kilo). Der im Laufe des Tages gesammelte Harn giebt mit $(NH_4)_2S$ keinen schwarzen Niederschlag. Am 14. X, also 10 Tage nach der Injection, starb die Katze.

Bei der Section sind keine Veränderungen an den Organen zu sehen. Die makro- und mikrochemischen Eisenreactionen ergaben das gewöhnliche Bild der Eisenvertheilung in den Organen. Makroskopisch erschienen am eisenreichsten die Leber und Milz; intensiv schwarz färbten sich auch die mesenterialen Lymphdrüsen, grün der Dickdarm und der untere Theil des Dünndarmes.

Bei der mikroskopischen Betrachtung war vor Allem ein ausserordentlicher Eisenreichthum der Organe zu verzeichnen, was eigentlich auch zu erwarten war, denn diese Katze hatte mehr Eisen bekommen als die früheren und lebte dabei eine kürzere Zeit als jene. Von Besonderheiten dieses Versuches sei erwähnt, dass die Milz auch in den Malpighi'schen Körperchen eisenhaltige Leukocyten enthielt. Im Darm konnte man eine Menge von Leukocyten, besonders in den lymphatischen Apparaten, in den Plaques, beobachten; ausserdem aber war hier vielleicht auch gelöstes Eisen vorhanden, was man aus den diffus blauen Partien an der Grenze der Plaques und der Schleimhaut schliessen konnte. Ich bemerke ausdrücklich, dass im Uebrigen meine Arbeit für die Annahme von gelöstem Eisen im Darm keinen Anhalt geliefert hat.

Die Epikrise dieser Versuche lässt sich besser erst nach der Anführung der Froschversuche geben; nur soviel sei schon hier betont, dass die erst binnen 10—14 Tagen tödtliche Dose für unser Eisenpräparat pro kg Katze auf Fe berechnet 52—109 mg beträgt.

IV. Versuche mit subcutaner Injection an Fröschen.

Um eine recht grosse Zahl von Versuchen machen zu können und zugleich die Frage über die Eisenausscheidung auch an einem Kaltblüter zu prüfen, begann ich an Fröschen zu experimentiren. Es war zu erwarten, dass die Ergebnisse an diesen der Katze doch so fernstehenden Thieren in mancher Hinsicht anders ausfallen würden. Gerade aus den Differenzen hoffte ich aber wichtige Schlüsse ziehen zu können.

Versuch 6. An einem Tage wurden 16 Frösche mit Eisen vergiftet; jeder Frosch bekam subcutan 7 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung. Meine Absicht war, täglich einen Frosch zur Untersuchung zu nehmen, um auf diese Weise den Einfluss der Zeit auf die Eisenausscheidung verfolgen zu können. Leider war ich nicht im Stande, diesen Plan durchzuführen, da schon am 5. Tage aus der oben angegebenen Anzahl nur noch ein einziger Frosch am Leben war; dieser lebte noch 6 Tage, im Ganzen also 11 Tage nach der Injection. Zur Untersuchung kamen somit nur 5 Frösche von 1, 2, 3, 4 und 11 Tagen nach der Injection; alle wurden in einer und derselben Weise behandelt. Nach Durchspülung des Gefässsystems wurden Leber und der ganze Magendarmcanal sammt Oesophagus und Mundschleimhaut abpräparirt und theils mit $(NH_4)_2S$ behandelt, theils zu mikroskopischen Zwecken in Alkohol gethan. Die Reaction des Blutes mit $(NH_4)_2S$ fiel bei Frosch 1, 2, 3 und 4 positiv, bei Frosch 11 negativ aus. Die Lebern aller 5 Frösche nahmen bei Schwefelammonzusatz eine exquisit tiefschwarze Farbe an. Der Tractus alimentarius beim Frosch 1 färbte sich dunkelgrün, bei Frosch 2, 3, 4 intensiv schwarz und bei Frosch 11 dunkelgrün.

Mikroskopischer Befund. Die Leber aller Thiere enthält in ihren Capillaren eine ungeheure Menge von eisenhaltigen Leukocyten, welche einen wesentlichen Unterschied auf die Art und den Ort der Eisenablagerung in ihnen beim Frosch 1 und Frosch 11 aufweisen. Beim Frosch 1 enthalten die Leberleukocyten das Eisen in Form feiner Punkte, die im Protoplasma und zwar an der Peripherie desselben eingelagert erscheinen, während der Kern noch eisenfrei bleibt, welches Verhalten an einer grossen Zahl von weissen Blutkörperchen in eclatanter Weise sich repräsentirt: in einer mit blauen Punkten versehenen Zelle sieht man deutlich den rothen mit Alauncarmin gefärbten Kern. Dagegen boten die Leukocyten der Froschleber 11 ein anderes Bild dar: ihr Protoplasma war diffus blau und der Kern fast schwarz.

Um mir ein Bild zu verschaffen, wie eine nicht durchgespülte Leber am ersten Tage nach der Injection aussieht, habe ich noch einen zwölften Frosch in entsprechender Weise behandelt. Die Leber machte dann vollständig den Eindruck eines mit Berlinerblau injicirten Organes, denn die Capillaren waren von einer blauen Masse angefüllt. An keiner von mir untersuchten Froschleber konnte ich jedoch Eisen in den Gallengängen nachweisen.

Was den Darm anbetrifft, so konnte man an allen Präparaten Leukocyten sehen; die schönsten und deutlichstsprechenden Präparate ist mir aber vom Darm, Frosch 11, anzufertigen gelungen. Die Schnittfläche traf gerade quer die Darmlängsaxe, so dass alle Schichten und Falten der Darmwand gut zu übersehen waren, an den Epithelien konnte man deutlich eine Menge von Mitosen in allen verschiedenen Stadien wahrnehmen; das Wichtigste aber, worauf es ankam, waren die Leukocyten. Diese repräsentirten sich als Zellen mit diffus blau gefärbtem Protoplasma und tief blau tingirtem Kerne. Ihr Hauptsitz waren die Schleimhautfalten und zwar die Grenze des Epithels gegen die Membrana propria; sie bildeten an einzelnen Stellen, dicht an einander angereiht, geradezu blaue Lamellen, parallel der inneren Epithelgrenze; auch innerhalb der Submucosa waren die blauen Zellen zu sehen. Ueberall neben den Leukocyten lagen feine Eisenkörnchen, deren Genese leicht zu erkennen war. An einer Stelle bemerkte man concentrisch mit der Leukocytengrenze einen Halbmond von kleinen neben einander liegenden Eisenpartikelchen; an einer anderen Stelle häuften sich die letzteren, eine Kegelform bildend, an den Polen eines etwas länglich ovalen weissen Blutkörperchens, wieder an anderen Stellen bildeten sie Gruppen neben einer Gruppe von Leukocyten, —

kurz, es war klar, dass die eisenhaltigen weissen Blutkörperchen ihr Eisen in Form von kleinen Partikelchen aus ihrem Leibe ausscheiden. Das nächste Schicksal der kleinen Eisenkörnchen konnte man an den Epithelien ablesen; zwischen den Epithelzellen, wahrscheinlich in den feinen Lymphräumen, bemerkte man an manchen Stellen dieselben kleinen Punkte, zuweilen vereinzelt, zuweilen in wahrem Sinne Colonnen bildend; sie waren also auf dem besten Wege zur definitiven Ausscheidung. Vergleiche Tafel I, Fig. 1.

Nachdem somit durch die oben geschilderten Versuche die Ausscheidung des Eisens durch den Froschdarm festgestellt zu sein schien, versuchte ich der Lösung der Frage, ob der ganze Tractus oder nur etwa bestimmte Theile desselben das Ausscheidungsgeschäft besorgen, etwas näher zu kommen.

Versuch 7. Einige Frösche wurden laparotomirt und durch Ligaturen des Oesophagus und des Duodenum der ganze Verdauungstractus in 3 Theile getheilt; darauf wurde die Wunde geschlossen. 4—6 Stunden nach der Operation wurden die Frösche mit je 7 mg Fe subcutan vergiftet und nach 24 Stunden getödtet, secirt und der Darm sammt Oesophagus und Mundschleimhaut mit $(NH_4)_2S$ behandelt. Die Wandungen des ganzen Verdauungscanals waren nach einer solchen Versuchsanordnung eisenhaltig, und wenn in einem Falle der Magen z. B. weniger intensiv schwarz war, so war er dafür in anderen Fällen der am stärksten gefärbte Theil.

Es ist somit aus diesen Versuchen zu schliessen, dass beim Frosch dem ganzen Verdauungscanal die Function der Eisenausscheidung zukommt und zwar selbst dem Oesophagus und den Mundwandungen. Ich werde in einer späteren Arbeit zeigen, dass an der letztgenannten Stelle auch noch ein anderes Schwermetall zur Ausscheidung kommt.

V. Deutung der Ergebnisse.

Auf Grund der Versuche mit intravenöser resp. subcutaner Eiseninjection können wir uns eine Vorstellung über das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus bilden. Das ins Blut gelangte Eisen wird vor Allem in der Leber und Milz aufgehalten, wie es auch die Arbeiten von Jacobj, Stender, Gottlieb und Kunkel dargethan haben. Auch eine ausgeschnittene Leber besitzt noch die Eigenschaft, Eisen in sich aufzunehmen. In der ersten Zeit nach der Injection sind es die Leberzellen selbst, die das Eisen aufnehmen; später treten in den Lebercapillaren Leukocyten auf, die das Eisen in sich aufsaugen, so dass die Leberzellen in späteren Stadien gar nichts davon, d. h. kein durch Ferrocyankalium nachweisbares Eisen mehr enthalten. Ob aber sämmtliches Eisen der in den Lebercapillaren anzutreffenden Leukocyten seinen Weg erst durch die Leberzellen machen muss, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Am wahrscheinlichsten ist es, dass ein Theil der Leukocyten ihr Eisen von den Leberzellen aufnimmt, während der andere, vielleicht sogar der grössere, schon im Blute sich mit Eisen beladet und in den Lebercapillaren nur eine Zeit lang aufgehalten wird. Das Verhalten der weissen Blutkörperchen dem Eisen gegenüber könnte man versucht sein mit der von Metschnikoff[50])

beschriebenen und mit dem Namen von „Phagocytose“ belegten Erscheinung in Zusammenhang zu bringen, falls das Eisen nicht gelöst, sondern nur fein vertheilt injicirt worden wäre.

Was das Nähere der Eisenaufnahme von den Leukocyten anbelangt, so habe ich mich an Fröschen überzeugen können, dass zuerst das Eisen in feinkörniger Form im Protoplasma anzutreffen ist, während der Kern eisenfrei bleibt; später dagegen ist das Protoplasma diffus vom Eisen durchtränkt und die Hauptmenge hat im Kern ihren Sitz. Dieses Wandern des Eisens vom Protoplasma zum Kern ist auch für die Katzenleber anzunehmen, denn beim Durchsehen der von Stender angefertigten Katzenleberpräparate, die von Thieren 2—3 Tage nach der Eiseninjection stammen, habe ich immer die Peripherie der weissen Blutkörperchen am eisenreichsten gefunden, während an meinen Präparaten, die das Bild der späteren Stadien der Eisenintoxication liefern, der Kern der am meisten tingirte Zellentheil ist. Ich will hier der Beobachtung von Schneider erwähnen, der den Eisengehalt niederer Thiere studirte und dabei ebenfalls den Austausch zwischen Protoplasma und Kern in Bezug auf Eisen bemerkt hat. So sagt er z. B.: „Die Nuclei sind Hauptträger resp. Speicher der resorbirten Eisenmengen.“ Dieselbe Rolle spielen, meine ich, höchst wahrscheinlich die Nuclei der Leukocyten beim Frosch und der Katze. In den Gallengängen resp. in ihren Wandungen habe ich kein einziges Mal einen blauen Punkt sehen können, was doch entschieden gegen die Kunkel'sche Ansicht über die Eisenausscheidung durch die Galle sprechen muss.

In der Milz der Katze ist das Eisen ebenfalls an die weissen Blutkörperchen gebunden; letztere haben ihren Sitz hauptsächlich in der Pulpa, während die Malphigi'schen Körperchen eisenfrei sind. Die nach Stender sehr eisenreichen Schweigger-Seidel'sche Capillarhülsen habe ich nur selten angetroffen, was sich aus dem Umstande erklärt, dass sie in der von Stender beschriebenen Form hauptsächlich beim Hunde vorkommen, während ich an Katzen (55) experimentirte.

In der Leber und der Milz verbleibt das Eisen am längsten. 14 Tage nach der Injection enthalten diese Organe noch sehr viel Eisen und beim Frosch sind die Lebercapillaren noch 11 Tage nach der Injection vollgepfropft mit blauen Leukocyten. Was geschieht nun weiter mit den eisenhaltigen Blutkörperchen? An einen Zerfall an Ort und Stelle ist nicht zu denken, weil man keine Zerfallsproducte findet, die einen solchen Gedanken wachrufen könnten. Es ist auch kein Grund vorhanden, etwa eine Abgabe des Eisens an das Blut anzunehmen, denn die Katzenleber der letzten drei Versuche waren nicht durchgespült worden, und doch konnte man eine Eisenanwesenheit im Capillarblut nicht nachweisen. Dass ein solcher Nachweis gelingt, zeigte ich schon an einer undurchspülten Froschleber in den ersten 24 Stunden nach der Injection, die das Bild einer mit Berlinerblau injicirten Leber darbot.

Ja, es könnte schliesslich die Hypothese in Frage kommen, ob nicht vielleicht das Eisen doch von den Leukocyten an das Blut abgegeben wird, aber in einer Form, die durch das Ferrocyankalium unbeeinflusst bleibt. Man könnte möglicherweise hier an die viereckigen langen Krystallnadeln, die ich besonders häufig in den Lebergefässen fand, denken. Da aber diese Krystalle (Nencki'sches Parhämoglobin)

häufig in Blut durch Alkoholeinwirkung entstehen, so muss man ihre Anwesenheit in meinen Präparaten der Härtung zuschreiben. Dass dieselben besonders in der Leber anzutreffen waren, ist dem Blutreichthum dieses Organs zuzuschreiben.

Lässt man alle diese Möglichkeiten fallen, so bleibt keine andere Annahme übrig, als die der weiteren Wanderung der mit Eisen beladenen Leukocyten; denn dass das Eisen die Leber verlässt, ist ja an und für sich klar. Auf zweierlei Wegen können die Leukocyten ihre weitere Wanderung ausführen: erstens durch die Gallencapillaren in die Gallengänge und dann weiter in den Darm; dies thun sie aber, wie wir oben gesehen haben, nicht; zweitens durch die Capillaren der Vena hepatica wiederum in den grossen Kreislauf (die Vena portae und Art. hepatica kommen selbstverständlich nicht in Betracht). Allerdings treffen wir die Leukocyten in den späteren Stadien der Eisenintoxication an derselben Stelle wie auch in den ersten, nämlich im Gebiete der Pfortadercapillaren, so dass eine Wanderung von der Peripherie der Leberläppchen zum Centrum nicht beobachtet werden kann. Wenn man aber an die Langsamkeit, mit der die Leber vom Eisen frei wird, denkt (ich erinnere nur an die Untersuchungen von Gottlieb), so ist es wohl denkbar, dass die Leukocyten zeitweise einzeln das Pfortadergebiet verlassen und in die Vena hepatica gelangen, ohne dass das allgemeine Bild ihrer Vertheilung in dem Leberacinus sich dadurch wesentlich ändern müsste. Wie dem aber auch sein mag, die weissen Blutkörperchen verlassen die Leber und müssen dann an die Organe, deren Function die Eisenausscheidung ist, gelangen. In erster Linie kommt hier der Darm in Betracht, denn die Niere war bei allen drei Katzen aus der späteren Periode der Vergiftung eisenfrei. Im Darm dagegen sowohl der Katzen, als auch der Frösche wurden eisenhaltige Leukocyten zum Theil in grosser Zahl vorgefunden. Hier sollte also das Eisen ausgeschieden werden. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass bei diesem Ausscheidungsprocess die weissen Blutkörperchen nicht durch gänzlichen Zerfall zu Grunde gehen, sondern dass die feinen Eisenkörnchen, die überall um die Leukocyten anzutreffen waren, als Ausscheidungsproducte der letzteren angesehen werden müssen. Ob die weissen Blutkörperchen in toto die Membrana propria passiren und zwischen den Epithelzellen dann weiter ins Darmlumen hineinwandern und namentlich hier ihr Eisen abgeben und auf diese Weise den Organismus vom Gifte befreien, habe ich nicht mit Sicherheit feststellen können. Wohl aber waren die von den Leukocyten ausgeschiedenen Eisenpartikelchen sehr schön in den feinen von Mall [51] beschriebenen Lymphgefässen zwischen den Epithelzellen zu sehen; besonders deutlich war dies am Froschdarme zu sehen. Bei Betrachtung der Mall'schen Lymphgefässbilder und beim Vergleich dieser mit der Anordnung der Leukocyten in der Darmzotte taucht der Gedanke auf, ob nicht vielleicht überhaupt die Leukocyten in den Lymphgefässen ihren Weg nehmen, ja ob nicht vielleicht auch in der Leber dasselbe der Fall ist; die Thatsache, dass vermittelst der Durchspülung man nicht im Stande ist, die Leber von den Eisenzellen zu befreien, könnte dafür sprechen. Sollten etwa gar die Eisenleukocyten dem Strome der Lymphe entgegen im Lymphgefässsystem von der Leber bis in den Darm wandern? So würde es sich weiter auch am einfachsten erklären, dass

wir die mesenterialen Lymphdrüsen prall angefüllt mit Eisenleukocyten finden. Dass die Leber Lymphgefässe und zwar in Form von Capillarscheiden besitzt, wurde schon von vielen Autoren beobachtet und beschrieben, namentlich auch von J. Disse([53]), der sich darüber folgendermassen ausspricht: „Der Abfluss der Lymphe aus den Leberläppchen kann nach zwei Seiten hin erfolgen, nämlich in die Stämme, welche die Pfortader begleiten, oder in diejenigen, welche in der Adventitia der Lebervenen liegen. Beide Arten der grösseren Lymphgefässe sind direct verbunden; sie können sich aber nach verschiedenen Seiten hin entleeren, die längs der Pfortader befindlichen Lymphgefässe nach der Bauchhöhle hin, die die Lebervenen begleitenden aber durch das Zwerchfell hindurch zu den Lymphdrüsen des hinteren Mediastinum.“ Soweit Disse. Es liegt viel Verlockendes in der vorhin schon ausgesprochenen Annahme, dass die Eisenleukocyten von der Peripherie der Leberläppchen aus die Blutbahn verlassen und sich in den Capillarscheiden ansammeln; von hier müssten sie dann entweder in den Ductus thoracicus und ins Blut kommen oder rückläufig im Lymphgefässsystem weiter wandern bis zum Darm. Jedenfalls kann ich es nur auf diese Weise leicht erklären, dass das allgemeine Bild der Leukocytenanordnung in den Leberläppchen sich mit der Zeit nicht so ändert, dass wir den Eindruck des Wanderns dieser Gebilde nach dem Centrum der Läppchen zu erhalten.

VI. Versuche mit innerlicher Darreichung.

Die Frage nach den Ausscheidungswegen des Eisens scheint somit auf Grund der neueren Arbeiten einer endgültigen Lösung nahe gestellt zu sein. Auf verschiedenen Wegen gelangt man zu einem und demselben Schluss: das aufgenommene Eisen wird zum Theil und nur in den ersten Stunden nach der Aufnahme ins Blut durch die Niere ausgeschieden, während der grösste Theil von der Leber aufgenommen und festgehalten wird, um erst später und nur sehr allmählig durch die Darmwandung den Körper zu verlassen. Hoffentlich wird jetzt auch die Lösung der Frage nach der Resorbirbarkeit des Eisens auch vom Magendarmcanal aus und nach dem Modus der Resorption nicht mehr lange auf sich warten lassen: einige diesbezügliche Thatsachen sind schon festgestellt und für die weitere Forschung richtige Wege angedeutet.

Wie wir oben gesehen haben, ist die Harneisenmenge als Kriterium der Resorbirbarkeit der Eisenpräparate herangezogen worden. Es stellte sich dabei heraus, dass nur organische eiweissartige Eisenverbindungen per os verabfolgt, in merklichen Mengen resorbirt werden, dass dagegen die anorganischen den Verdauungscanal ohne mehr als spurweise aufgenommen zu werden passiren. Seitdem aber die Function der Leber bei der Eisenausscheidung sichergestellt ist, dürfen wir auch im Eisengehalt der Leber ein Mass der Resorbirbarkeit sehen. Bei meinen Untersuchungen über die Resorption des Eisens schlug

ich ausschliesslich diesen Weg ein. Der Zweck meiner Versuche war die Angaben von Kunkel nachzuprüfen. Dieser Autor hat, wie ich S. 8 schon erwähnt habe, an Warmblütern nach innerlicher Darreichung eines officinellen Eisensalzes die Leber sich auf Zusatz von Schwefelammon schwärzen sehen. An der Thatsache dieser Schwärzung kann also nicht der leiseste Zweifel bestehen; wohl aber kann man über die Deutung derselben verschiedener Ansicht sein. Ich schliesse mich durchaus der Meinung von Prof. Kobert an, dass die Resorption dadurch zu erklären ist, dass die verfütterten Dosen enorme waren und dass das gewählte Präparat bei solchen Dosen die Darmschleimhaut unfähig macht, die Eisenaufnahme zu verweigern. Um mir darüber eigene Anschauungen zu verschaffen, fütterte ich ebenfalls Warm- und Kaltblüter mit enormen Eisendosen. Die ersten Versuche bezogen sich auf Frösche. Die innerliche Darreichung stösst aber bei diesen Thieren im Winter auf ungemeine Schwierigkeiten, indem sie die sämmtliche in den Magen künstlich eingeführte Eisenlösung ausnahmslos sofort wieder herauspressen, man mag noch soweit mit der Injectionscanüle in den Magen vordringen. Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen blieb nichts Anderes übrig als den Oesophagus per laparotomiam zu ligiren, um auf diese Weise den Fröschen das Herauspressen der Injectionsflüssigkeit aus dem Magen unmöglich zu machen. Bei Gelegenheit anderer Untersuchungen habe ich mir einige Uebung im Laparotomiren der Frösche angeeignet; sie ertragen die Operation ausgezeichnet, springen sofort nach dem Erwachen von der Chloroformnarkose herum und sind von ganz gesunden Fröschen nicht zu unterscheiden.

Versuch 8. In der eben beschriebenen Weise bekamen vier Frösche je 10 mg Fe, und zwar bekamen es zwei von ihnen in Form des Hornemann'schen Zuckereisens und zwei in Form des von Kunkel bevorzugten Ferrum oxychloratum. Am anderen Tage nach der Darreichung wurde von beiden Froschgruppen je ein Frosch curarisirt, die Organe vom Herzen aus durchgespült und dann mit $(NH_4)_2S$ behandelt; der Darm und die Leber zeigten keine Schwarz- resp. Grünfärbung an. Am nächsten Tage wurden die übrigen zwei Frösche in derselben Weise behandelt und ergaben dasselbe Resultat, nur färbte sich die Leber des mit Ferrum oxychloratum vergifteten Frosches nach 12stündigem Stehen schwach grünlich. Von einer mikroskopischen Untersuchung glaubte ich Abstand nehmen zu dürfen, da schon die makrochemischen Reactionen aufs Deutlichste gezeigt haben, dass drei der Frösche vom Eisen gar nichts und der vierte fast gar nichts resorbirt hatten.

Weiter stellte ich Versuche an Hunden an.

Versuch 9. Zwei ganz junge Hunde kleinster Rasse von je 65 g Gewicht wurden im Laufe von 8 Tagen mit Eisen gefüttert; der eine Hund bekam Ferrum oxydatum saccharatum (im Ganzen 280 mg Fe), der andere Ferrum oxychloratum (im Ganzen 500 mg Fe). Die beiden Eisenpräparate wurden in Lösung (das Ferrum oxychloratum mit Zuckerpulver vermischt) den Thieren dargereicht; ausserdem bekamen sie noch Milch und befanden sich während der ganzen Versuchszeit aus gezeichnet. 10 Tage nach der ersten Aufnahme wurden die Thiere entblutet und die vollständig normal aussehenden, nicht durchgespülten Organe mit $(NH_4)_2S$ behandelt. Nach mehreren Stunden nahmen Leber und Milz beider Thiere eine tief dunkelgrüne Farbe an, der ganze Verdauungstractus aber, worauf ich sehr viel Gewicht lege, wurde vom $(NH_4)_2S$ in keiner Weise beeinflusst.

Bevor ich auf die Deutung dieser Ergebnisse eingehe, führe ich noch einen in derselben Weise angestellten Versuch an.

Versuch 10. Ein grosser Hund von 17,3 kg Gewicht wurde 16 Tage lang mit Eisen gefüttert: täglich bekam er 2,0 g Ferr. oxyd. saccharatum in 300 ccm

Milch suspendirt. Während der ganzen Versuchszeit nahm der Hund somit 32,0 Ferr. oxyd. saccharatum ein, was auf reines Eisen berechnet 2,2 g Fe ausmacht. 17 Tage nach der ersten Eiseneinnahme wird der Hund entblutet und darauf secirt: an den Organen sind keine pathologischen Veränderungen zu verzeichnen; im defibrinirten Blute und im Harn kein mit $(NH_4)_2S$ fällbares Eisen nachweisbar. Die makrochemische Eisenreaction der nicht durchspülten Organe hat Folgendes ergeben: Leber und Milz nehmen schon nach kurzer Zeit eine intensiv schwarze Farbe an, der Verdauungscanal bleibt vom $(NH_4)_2S$ unbeeinflusst: das Resultat ist also ein analoges wie bei den kleinen Hunden.

Die angeführten drei Versuche zeigen vor Allem, dass nach innerlicher Application von officinellen Eisenpräparaten in sehr grossen Dosen Leber und Milz sich, wie zu erwarten war, nach Schwefelammoniumbehandlung schwarz färben, d. h. Eisen enthalten. Dieselbe Beobachtung, aber nur an der Leber, hat auch Kunkel gemacht; leider sind in seiner Arbeit die Eisendosen nicht angegeben; sie müssen aber wohl gross gewesen sein, denn bei kleinen hat Prof. Kobert, der den Kunkel'schen Versuch mehrfach wiederholt hat, keine Färbung eintreten sehen. Was die Deutung obiger Versuche anbetrifft, so sieht Kunkel in der von ihm beobachteten Schwarzfärbung der Leber eine Stütze für die Annahme einer Resorption anorganischer Fe-Präparate; denn seiner Meinung nach verändert eine normale Leber beträchtlich weniger ihre Farbe, als eine von Eisenthieren entnommene Leber. Andererseits aber behauptet z. B. Zaleski, dass auch unter normalen Verhältnissen die Leber eine dunkelschwarze Farbe annimmt und Prof. Kobert konnte dies für manche scheinbar normale Leber bestätigen (von Schlachtthieren). Ich glaube, dass es überhaupt sehr schwierig ist, einwurfsfreie Schlüsse ausschliesslich auf Grund makrochemischer Reactionen gerade an der Leber und Milz zu ziehen, d. h. an Organen, die schon normaliter etwas Eisen enthalten können. Die mikrochemischen Reactionen, die ich an der Leber aller drei Hunde vornahm, schienen deutlicher zu sprechen; die mikroskopischen Bilder wiesen nämlich ein durchaus normales Verhalten auf, d. h. sie zeigten nur hie und da kleine, die Eisenreaction gebende Punkte. Der gut mit Wasser vor der Härtung abgespülte Darm aller drei Hunde blieb durch $(NH_4)_2S$ bei makro- und mikroskopischer Untersuchung unbeeinflusst, was gegen eine beträchtlichere Resorption spricht, denn sonst hätte man gerade im Darm das Eisen, und zwar entweder das in Resorption begriffene, oder das schon vielleicht zur Ausscheidung angelangte, antreffen müssen.

So viel geht aus den obigen Versuchen mit Sicherheit hervor: eine ausgiebige Resorption der angewandten zwei Eisenpräparate findet vom Darme aus nicht statt. Eine geringe Resorption dürfte vielleicht stattgefunden haben; aber es ist mir mehr als zweifelhaft, dass diese als eine physiologische angesehen werden darf. Durch grosse Dosen fast aller Metallsalze wird die Darmschleimhaut krank gemacht; ehe dieser Erkrankungsprocess so weit sich entwickelt hat, dass man grobe, anatomische Veränderungen mit dem Mikroskop oder gar mit blossem Auge wahrnimmt, besteht höchst wahrscheinlich ein Stadium, wo bei völliger anatomischer Integrität doch schon die physiologische Leistungsfähigkeit der Darmschleimhaut geschwächt ist. Diese Schwächung spricht sich darin aus, das dass Eisen nicht mehr wie

sonst in Form seiner officinellen Präparate total zurückgewiesen wird, sondern dass ein kleiner Bruchtheil davon durch die sonst den Eingang verwehrenden Epithelzellen hindurchschlüpft.

Natürlich musste es mich jetzt interessiren zu wissen, wie gross diese durchgeschlüpfte Menge ist, und namentlich, ob von den von mir als resorbirbar angesehenen Präparaten wirklich ceteris paribus mehr aufgenommen wird. Dazu ist natürlich die mikroskopische Methode insufficient; wo es bei der Eisenresorptionsfrage auf die Quantität des in der Leber enthaltenen Eisens ankommt, da muss man sich eben der quantitativen chemischen Analyse bedienen, um zu einem beweisenden Endresultat zu gelangen.

Es blieb somit nichts übrig, als Versuche mit quantitativer Eisenbestimmung in der Leber anzustellen. Solcher Versuche machte ich im Ganzen fünf und zwar an weissen Ratten. Normale, sowie mit Eisen vergiftete Ratten wurden entblutet, die Leber nach der Zaleskischen Methode mit Zuckerlösung durchgespült, bis zum constanten Gewicht getrocknet und der Eisengehalt bestimmt. Die Eisenbestimmung machte ich nach der von meinem Collegen N. Damaskin ausgearbeiteten Methode, dem ich hier für seine liebenswürdige Unterstützung bei meinen Analysen meinen besten Dank ausspreche. Ich führe hier die Methode nur in ganz kurzen Zügen an; ausführlich ist sie von Damaskin, Kumberg, Busch[20] und Anselm[34] besprochen. Die getrocknete Leber wird nach Zusatz einiger Tropfen Soda verkohlt, die Kohle mit H_2O ausgezogen, vom wässerigen Auszuge filtrirt, darauf verascht und die Asche mit HCl digerirt. Die auf diese Weise gewonnene HCl-Lösung der gesammten Salze der Asche wird mit dem bis zur beginnenden Krystallisation eingedampften Kohlefiltrate vereinigt, fast zur Trockne eingedampft und darauf mit concentrirter H_2SO_4 versetzt; durch vorsichtiges Erwärmen wird jetzt die HCl ausgetrieben und es bleiben im Tiegel lösliche Sulfate nach, die man in ein kleines 50 ccm fassendes Kölbchen quantitativ überführt. Die schwefelsaure Lösung wird nun unter CO_2-Atmosphäre mit Zink von bestimmten Fe-Gehalt reducirt und schliesslich mit Chamäleonlösung titrirt.

Versuch 11. Normale Ratte von 192 g Gewicht.
Die durchgespülte Leber = 10,29 g; Trockensubstanz = 1,6112 g, d. h. 15,6 %.
Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,25—0,1 = 1,15 ccm, entsprechend 1,1112 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,95 g = 0,3783 mg Fe (1 g Zn = 0,194 mg Fe).
In der Leber also vorhanden: (1,1112—0,3783) mg Fe = **0,7329** mg Fe auf 10,299 Substanz.
Die Trockensubstanz der normalen Rattenleber enthält also **0,455** ‰ Fe.

Bei Zaleski, der eine grosse Reihe von Eisenbestimmungen an der ausgespülten Leber von Thieren ausgeführt hat, konnte ich keine Angaben für den Eisengehalt einer Rattenleber finden; seine Zahlen aber für Kaninchenleber (0,308 ‰) und für Hasenleber (0,469 ‰) stimmen sehr gut mit der von mir für die Rattenleber gefundenen Zahl überein.

Versuch 12. Eine Ratte von 143 g Gewicht bekommt im Laufe von 7 Tagen 800 mg Fe in Form des Ferrum oxydatum saccharatum.
Durchgespülte Leber = 8,0 g; Trockensubstanz = 1,0851 g, d. h. 14,8 %.

Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,2—0,1 = 1,1 ccm, entsprechend 1,0629 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,52 g = 0,2948 mg Fe. Zinkgehalt wie vorhin.
In der Leber somit vorhanden **0,7681** mg Fe auf 8,0 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,709** ‰ Fe.

Versuch 13. Eine Ratte von 185 g Gewicht bekommt im Laufe von 8 Tagen 400 mg Fe in Form des Ferrum oxychloratum.
Durchgespülte Leber = 10,2 g; Trockensubstanz 1,5915 = 15,6 %.
Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.
Verbraucht 1,6—0,1 = 1,5 ccm, entsprechend 1,4495 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,92 g = 0,3735 mg Fe.
Die Leber enthält also **1,0770** mg Fe auf 10,2 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,677** ‰ Fe.

Versuch 14. Eine Ratte von 135 g Gewicht bekommt im Laufe von 7 Tagen 7 g Hämogallol (= 19,5 mg Fe).
Durchgespülte Leber = 8,3 g; Trockensubstanz 1,3305 g = 16,0 %.
Verbraucht 1,4—0,1 = 1,3 ccm, entsprechend 1,2562 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,53 g = 0,2968 mg Fe.
Die Leber enthält = **0,9594** mg Fe auf 8,3 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,721** ‰ Fe.

Versuch 15. Eine Ratte von 115 g Gewicht bekam im Laufe von 7 Tagen 7 g Hämogallol mit dem Futter, worin 19,5 mg Fe enthalten sind. Sie blieb dabei ganz gesund und frass die Arznei ohne Nöthigung.
Durchgespülte Leber = 7,2 g; Trockensubstanz 1,1166 g = 15,5 %.
Verbraucht 1,4—01 = 1,3 ccm, entsprechend 1,2562 mg Fe.
Verbraucht Zn 1,63 g = 0,3162 mg Fe.
Die Leber enthält **0,9400** mg Fe auf 7,2 g Substanz.
Die Trockensubstanz enthält **0,842** ‰ Fe.

Diese fünf Versuche können in zweierlei Weise besprochen werden, je nachdem wir die absoluten dargereichten Eisenmengen, welche ja sehr verschiedene waren, mit ins Auge fassen oder nicht.

Lassen wir sie zunächst unberücksichtigt, so ergiebt sich, dass das Ferrum oxychloratum und das Ferrum oxydatum saccharatum solubile ganz entsprechend den Vermuthungen, welche wir aus der Schwefelammoniumreaction bei der vorletzten Versuchsreihe gezogen hatten, allerdings vom Darmcanal aus bei Anwendung grosser Dosen resorbirbar sind und dadurch den Eisengehalt der Leber erhöhen, dass aber die vom Hämogallol bewirkte Steigerung erheblicher ist.

In der Lebertrockensubstanz waren enthalten:	**0,455** ‰ Fe	bei der normalen Ratte ohne Eisenmedication.
	0,709 ‰ Fe	nach Einnahme von 800 mg Fe in Form des Ferrum oxydatum saccharatum.
	0,677 ‰ Fe	nach Einnahme von 400 mg Fe in Form des Ferrum oxychloratum.
	0,721 ‰ Fe	nach Einnahme von 19,5 mg Fe in Form von Hämogallol.
	0,842 ‰ Fe	nach Einnahme von 19,5 mg Fe in Form von Hämogallol.

Aus dieser Tabelle möchte ich den Schluss ziehen, dass die beiden officinellen Präparate nur resorbirt werden, falls die dem Organismus zugeführte Fe-Menge 0,21 — 0,56% des Körpergewichtes der Ratten ausmacht, was auf den Menschen umgerechnet bis 300 g Fe betragen würde. Wenn man nämlich diese Zahlen genauer betrachtet, so zeigt sich, dass die Resorption eine minimale ist, die wohl nur dadurch zustande kommt, dass so enorme Eisendosen, wie ich schon vorhin ausführte, die Darmschleimhaut krank machen, wie man das Gleiche für das Mangan bei Cahn ([23]) experimentell nachgewiesen findet, dass diese Resorption also keine physiologische, sondern eine pathologische ist, die dem Organismus nichts nützt, sondern schadet. Eine einfache Berechnung zeigt nämlich, dass die Leber der Ratte II normaliter, d. h. in Analogie zu Ratte I, nur 0,496 mg Fe enthalten könnte; von den 800 mg Fe hatte sie also 0,768—0,496 = 0,272 mg Fe abgelagert, d. h. mit anderen Worten: von dem im Eisenzucker enthaltenen Eisen werden nur 0,034% abgelagert; um 1 mg Fe resorbiren und ablagern zu können, müsste die Ratte über 2900 mg Fe bekommen. Macht man eine ähnliche Berechnung für die Ratte III, so ergiebt sich Folgendes: von den in Ferrum oxychloratum enthaltenen 400 mg Fe hatte die Ratte nur 0,353 mg Fe, oder nur 0,087% resorbirt; um 1 mg Fe resorbiren und ablagern zu können, müsste die Ratte ca. 1100 mg Fe bekommen. Das Ferrum oxychloratum wird also besser resorbirt als das Ferrum oxydatum saccharatum, was man wohl seiner stärkeren Reizwirkung auf die Darmschleimhaut zuschreiben muss; in Anbetracht der eingeführten enormen Mengen und der geringen Ablagerung sind wir berechtigt zu sagen, dass beide Eisenpräparate nur in verschwindend kleinen procentischen Quantitäten resorbirbar sind. Was die practische Anwendung der officinellen Eisenpräparate anbelangt, so scheinen mir die angeführten drei Versuche geeignet zu sein, die Aussichtslosigkeit der zum Zweck der Eisenresorption vorgenommenen gewöhnlichen Eisenmedication darzulegen: man wird doch nicht einem Patienten verordnen wollen, einige Gramme Eisen zu geniessen, um davon Bruchtheile eines Milligramms ausnutzen zu können. Dass man dies früher nichtsdestoweniger den Patienten zugemuthet hat, weiss ich; aber ich wage zu behaupten, dass es gewiss bei vielen gründlich den Magendarmcanal verdorben hat. Jedenfalls wird man es gewiss fernerhin nicht mehr thun, wenn der Nachweis geführt werden kann, dass es resorbirbarere Präparate giebt. Ich suchte diese bessere Resorbirbarkeit für das Hämogallol zu erweisen, weil dieses schon von Busch untersucht und als resorptionsfähig bezeichnet wurde, und weil es zu den mildesten organischen Eisenpräparaten gehört, von dem man eine Schädigung der Darmschleimhaut wohl kaum zu befürchten hat. Betrachten wir darauf hin die Versuche 14 und 15, so ergiebt eine einfache Berechnung Folgendes. In Versuch 14 würde die Leber nach Analogie der unvergifteten Ratte bei 1,3305 g Trockensubstanz 0,6054 mg Fe enthalten haben; sie enthielt aber 0,354 mg Fe mehr, die aus den eingegebenen 19,5 mg stammten. Es waren also 1,81% des eingegebenen Fe in der Leber abgelagert worden. In Versuch 15 würde die Leber nach Analogie der unvergifteten Ratte bei 1,1166 g Trockensubstanz 0,5080 g

Fe enthalten haben; sie enthielt aber 0,432 mg Fe mehr, die aus den eingegebenen 19,5 mg stammten. Es waren also 2,21 % des eingegebenen Fe in der Leber abgelagert worden. Stellen wir die Ergebnisse nach dieser Richtung hin zusammen, so ergiebt sich:

Vom Ferrum oxyd. sacch. wurden in der Leber abgelagert **0,034** %,
„ Ferrum oxychloratum „ „ „ „ „ **0,087** %,
„ Hämogallol „ „ „ „ „ **1,310** %,
„ Hämogallol „ „ „ „ „ **2,210** %.

Die abgelagerten Eisenmengen verhalten sich also bei den drei Präparaten wie **34 : 87 : 201.**

Wohlverstanden gelten aber die eben genannten Zahlen nur für die abgelagerten Eisenmengen und nicht ohne Weiteres auch für die resorbirten, die wir erst auf Grundlage der folgenden Ueberlegung berechnen müssen. Kumberg ([20]) fand nämlich, dass nach innerlicher Einnahme von officinellen Eisenpräparaten keine Vermehrung des Harneisens eintritt, während Busch ([20]) nach Einnahme von Hämogallol eine Steigerung des Harneisens nachweisen konnte. Da nun die resorbirte Eisenmenge aus der Summe des in der Leber abgelagerten und des im Harn ausgeschiedenen besteht, so ergiebt sich:

Vom Ferrum oxydat. sacch. werden resorbirt **0,034** %,
„ Ferrum oxychloratum „ „ **0,087** %,
„ Hämogallol „ „ **23,410** %,
„ Hämogallol „ „ **23,810** %.

Die resorbirten Eisenmengen verhalten sich also bei den drei Präparaten wie **34 : 87 : 2351.**

Die Schlussfolgerungen dieses Kapitels sind somit folgende:

1. Vom practischen Standpunkte aus können die zwei untersuchten officinellen Fe-Präparate als unresorbirbar betrachtet werden, weil sie selbst bei Darreichung übermässig grosser Dosen nur in verschwindend kleinen Quantitäten aufgenommen werden. Die Unresorbirbarkeit etwas kleinerer Dosen derartiger Präparate hat schon Kumberg nachgewiesen.

2. Dagegen wird das von mir geprüfte Hämogallol in beträchtlichen Mengen resorbirt. Die darauf bezüglichen Angaben von Busch sind somit von mir bestätigt und der Einwand von Neumeister ([54]), dass die Zahlen von Busch als „zufällige“ anzusehen seien, widerlegt worden. Uebrigens erschien Neumeister's Publication erst ein Jahr nach meiner Dissertation.

Ich muss zugestehen, dass diese Schlussfolgerungen bedeutend an Beweiskraft hätten gewinnen können, wenn die Versuchszahl eine grössere wäre; der Kern der Sache ist aber, wie mir scheint, schon aus der kleinen Zahl meiner Versuche zu ersehen. Jedenfalls glaube ich bewiesen zu haben, dass die von mir eingeschlagene Versuchsanordnung, am meisten geeignet ist, die viel umstrittene Resorptionsfrage des Eisens zu einer endgültigen Entscheidung zu bringen.

Auf das Hämol erstreckten sich meine Versuche nur aus dem Grunde nicht, weil mein College Grahe und Herr Prof. v. Mering in Halle mit Ausnutzungsversuchen über diese Substanz beschäftigt sind.

VII. Literaturverzeichniss.

1. F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852, p. 411.
2. G. Bunge, Lehrbuch der physiolog. und patholog. Chemie. Leipzig 1889, p. 88—91.
3. Gmelin, Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmcanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820, p. 89.
4. E. W. Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift für Heilkunde Bd. **130**, 1876, p. 114.
5. C. F. Müller, Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.
6. Walter, Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887, p. 888.
7. Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **26**, 1890, p. 139.
8. C. A. Socin, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, Heft 2, p. 93.
9. R. Kobert, Diese Institutsarbeiten Bd. **7**, 1891, p. 123.
10. Scherpf, Ueber Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Diss. Würzburg 1878. Sep.-Abdr. aus Rossbach's pharm. Unters. Bd. **2**.
11. Dietl und Heidler, Vierteljahrsschrift f. die prakt. Heilkunde Bd. **2**, 1874.
12. Nothnagel und Rossbach, Handbuch d. Pharmakologie 1885. Russisch.
13. Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1883.
14. Buchheim, Lehrbuch der Pharmakologie 1870. Russisch.
15. Podwyssotzki, Pharmakologie des Eisens. Wratsch 1885, Nr. 18, 19, 21 und Vorträge über Pharmakologie von Dybkowski. Kiew 1885.
16. Kletzinski, Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Zehnter Jahrgang, Bd. **2**, 1854, p. 281.
17. Luton, Études de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.
18. Bunge, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **9**, 1885, p. 84.
19. R. Kobert, Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.
20. N. Damaskin, J. Kumberg, Ch. Busch, E. Stender, Diese Institutsarbeiten Bd. **7**, 1891, p. 40, 69, 85, 100.
21. Pio Marfori, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisenverbindung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. **29**, 1891, p. 212.
22. R. Kobert, Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **16**, 1883, p. 384.
23. Cahn, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **18**, 1884, p. 257.
24. A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.
25. Kölliker und Müller, Verhandlungen der phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg Bd. **6**, 1856, p. 516.
26. Quincke, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **33**, 1883, p. 22.
27. Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjection. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **13**, 1883, p. 30.
28. Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.
29. C. Lehmann, Fr. Müller, I. Munk, H. Senator und N. Zuntz, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Suppl. zu Virchow's Archiv Bd. **131**, 1893. Diese wichtige Arbeit erschien erst, als vorliegender Bogen bereits im Druck war.
30. St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens etc. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, 1887, p. 317.
31. Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860.
32. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **50**, 1891, p. 24.
33. Quincke, Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut, Darmschleimhaut etc. Du Bois-Reymond's Arch. Jahrg. 1868, p. 150.
34. R. Anselm, Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1891. Verbessert abgedruckt in diesen Institutsarbeiten Bd. **8**, 1892, p. 51.

35. Annuschat, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. **7**, 1877, p. 45.
36. Ellenberger und Hofmeister, Arch. f. Thierheilkunde Bd. **9**, 1883.
37. E. Ludwig, Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 28, 29, 30.
38. C. Jacobj, Arch. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. **28**, 1891, p. 257.
39. R. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, p. 371.
40. Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **25** u. **27**, 1880, pp. 580 resp. 193.
41. Quincke, a) Ueber perniciöse Anämie. Samml. klin. Vorträge v. Volkmann Nr. 100, 1876.
b) Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **20**, 1877, p. 1.
42. Peters, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1883, p. 182.
43. Kunkel, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **5**, 1881, p. 40.
44. Minkowski und Naunyn, Ueber den Icterus bei Polycholie etc. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. **21**, 1886, p. 19.
45. Valentini, Ueber die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes beim Kaltblüter. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **24**, 1888, p. 412.
46. Kiener und R. Engel, Comptes rendus de l'Académie des sciences. Tome **103**, 1887, p. 394.
47. St. Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **10**, 1886, p. 479.
48. R. Schneider, a) Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Berlin 1888. Abdruck aus den Abhandl. der k. preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888.
b) Neue histol. Untersuchungen über die Eisenaufnahme des Proteus. Sitzungsber. der k. preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin Bd. **36**, 1890, Sitzung vom 17. Juli.
49. St. Zaleski, Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Reactionen. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. **14**, 1889, p. 274.
50. Metschnikoff, Ueber die Beziehungen der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Arch. f. pathol. Anat. Bd. **107**, 1887, p. 209.
51. T. Mall, Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. Leipzig 1887, pp. 17, 37.
52. H. Meyer und Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **13**, 1880, p. 70.
53. J. Disse, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. **36**, 1890, p. 221.
54. Rich. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Erster Theil. Jena 1893, p. 314.
55. Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. Erster Theil. Habilitationsschrift. Sep.-Abdr. aus Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. **38**, 1891. Mit sehr schönen Abbildungen der histologischen Verhältnisse der Katzenmilz.

II.

Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers.

Von

Demselben.

Die Untersuchungen über das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus, die in den letzten Jahren besonders zahlreich waren, und an denen auch ich mich durch vorstehende kleine Studie betheiligt habe, brachten nicht nur dieses Thema einer endgültigen Lösung näher, sondern zeigten zugleich auch den Weg für analoge Forschungen bezüglich anderer Metalle.

Vor Allem käme in dieser Hinsicht das Silber an die Reihe, denn erstens sind unsere Erfahrungen über das Schicksal dieses Metalles im Thierkörper recht lückenhaft, und zweitens fordern die bekannten Silberablagerungen beim Menschen, für die wir wohl den Namen Argyrie, aber keine genügende Kenntnisse besitzen, zu weiteren Untersuchungen gerade auf.

I. Ueberblick über den Stand der Argyriefrage nach der Zusammenstellung von Krysiński.

Vor sieben Jahren hat in unserem Institute Stanislaus Krysiński[1]) eine Dissertation angefertigt, welche eine Uebersicht der Literatur enthält. Da diese Arbeit nicht in den Institutsarbeiten abgedruckt worden ist, so erscheint es Prof. Kobert passend den historischen Theil derselben, da er zum Verständniss meiner eigenen Versuche von Belang ist, hier wiederzugeben.

Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts ist es bekannt, dass nach längerem therapeutischen Gebrauch (oder richtiger Missbrauch) der Silberpräparate manchmal eine graue Hautverfärbung zum Vor-

[1]) Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

schein kommt. Wer zuerst diesen Zustand beschrieben hat, konnte ich leider nicht feststellen. Eine vielleicht darauf bezügliche Schrift des Grafen Roncalli Paroloni, welche unter dem Titel Humanum genus a venenis quotidianis liberatum (Bresciae 1764) erschien, und in der vor der chronischen Darreichung von Gold und Silber ernstlich gewarnt wird, konnte ich leider nicht zur Einsicht erhalten. Krysiński hat sie unerwähnt gelassen. Lewin[1]) führt, leider ohne Jahreszahl, folgende Notiz an, die mir ins vorige Jahrhundert zu gehören scheint: „Ein Prediger war von einem Arzte lange mit Silbernitrat innerlich behandelt worden, bis er so schwarz wurde, dass sich die damalige Königin von Schweden, die den Sachverhalt nicht kannte, beim Anblick dieses Mannes wunderte, dass man einen Neger habe zum Feldprediger machen können.“ Diesen eigenthümlichen Zustand hat man seit jeher mit dem Namen Argyria belegt.

Nach Orfila[2]) ist im Jahre 1829 durch einen Sectionsbericht bekannt geworden, dass nicht nur die Haut, sondern auch die inneren Organe an der Verfärbung Theil nehmen. Der Kranke, von dem Orfila schreibt, soll wegen Epilepsie 18 Monate lang Arg. nitr. genommen haben und infolge einer aufgetretenen Leberkrankheit zu Grunde gegangen sein. Durch Braude wurde in den Organen des Defunctus Silber auf chemischem Wege nachgewiesen. Dieser Befund, wie so viele andere, scheint gar bald wieder vergessen worden zu sein, so dass Frommann[3]) in seiner im Jahre 1859 erschienenen Arbeit ganz ausdrücklich im Titel hervorhebt, dass die Argyrie in seinem Falle mit Silberabscheidung in den inneren Organen vergesellschaftet war. Auf die Art und Weise der Silberabscheidung werden wir unten etwas näher eingehen. Hier will ich nur gleich bemerken, dass über die Bedeutung dieser Ablagerung die Meinungen ausserordentlich verschieden sind. Ein so ausgezeichneter Forscher, wie Charcot[4]) z. B., der selbst eingehend experimentell, historisch und klinisch die Silberfrage studirte, hält die genannte Ablagerung für ganz bedeutungslos und ist geneigt, dieselbe auf die gleiche Stufe der Hautverfärbung wie die nach Tätowirung zu stellen. Er schreibt wörtlich: „Après un traitement longtemps prolongé et après avoir pris une quantité considérable de nitrate d'argent, le malade peut offrir cette teinte ardoisée de la peau, qui constitue le seul inconvénient sérieux de la médicamentation argentique.“ Charcot scheint also die ihm sehr wohl bekannte Silberablagerung in den inneren Organen für ganz gleichgültig für die weitere, regelmässige Function des Organismus zu betrachten und die toxische Wirkung, die er an seinen Versuchsthieren sogar selbst feststellte, für beim Menschen nicht vorkommend zu halten. Derselben Meinung scheinen mir auch Jacobi[5])

---

[1]) Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Zweite Aufl. (Berlin 1893) p. 739.

[2]) M. Orfila, Traité de toxicologie (Paris 1843) p. 21—22. Die ersten Thierversuche stammen von J. L. Orfila.

[3]) C. Frommann, Ein Fall von Argyria mit Silberabscheidungen im Darm, Leber, Nieren und Milz. Virchow's Arch. Bd. **17**, 1859, p. 135—147.

[4]) Charcot et Ball, Art. Argent. (Emploi médical). Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales Tome **6**, p. 65—82.

[5]) Jos. Jacobj, Ueber die Aufnahme der Silberpräparate in den Organismus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **8**, 1878, p. 198—217.

und Eulenburg[1]) zu sein, von denen der letztere auf dem ersten Congress für innere Medicin nicht nur die Darreichung der Silbersalze, sondern sogar auch ihre subcutane Anwendung befürwortete und der erstere[2]), als Schluss seiner Untersuchungen, den Satz aufstellt: „Es ist nicht bewiesen, dass sie (die Silberpräparate) vom Verdauungscanal aus überhaupt irgend welche giftige allgemeine Wirkung äussern."

Ueber die weiteren Schicksale der in den Darmtractus eingeführten Silberpräparate herrschen folgende Meinungen. Krahmer[3]) betrachtet die schwarzen in der Haut abgelagerten Körnchen für Silberalbuminat. Frommann[4]) meint, dass das aufgenommene Silbernitrat im Magen schon in Silberalbuminat übergeführt wird, dass es als solches, durch die Darmzotten aufgenommen, in deren Parenchym es theilweise als unlöslicher Niederschlag abgelagert wird, theilweise aber im flüssigen Zustande, in die Blutgefässe geräth, mit dem Blutserum in den verschiedenen Organen aus den Gefässen transsudirt und entweder in die Gefässwandungen oder in das Parenchym der Organe abgelagert wird. Riemer[5]), der ebenfalls einen Fall von menschlicher Argyrie zu untersuchen Gelegenheit hatte, ist darüber einer anderen Meinung. Riemer behauptet, dass die dargereichten Silberpräparate schon im Magen zu metallischem Silber reducirt und in diesem Zustande von den Darmzotten aufgenommen werden. Riemer behauptet weiter, dass die Wanderung des Silbers in dem metallischen, molekulären Zustande erfolgt und dass die Silberpartikelchen an den epithelialen Ueberzügen und elastischen Membranen (Membranae propriae) eine unübersteigliche Grenze finden, wobei er ausdrücklich hervorhebt, dass die zelligen Gebilde von jeder Ablagerung immer frei sind. Für die Verbreitung des Silbers nimmt Riemer die Blutgefässe und das interstitielle Gewebe der Organe in Anspruch. — Die meisten übrigen Forscher betrachten die in den Organen abgelagerten Körnchen für reducirtes, metallisches Silber, ohne sich jedoch über die Art und Weise der Ablagerung und den Ort der Reduction näher auszusprechen. Jacobi, der seine Untersuchungen aus Anlass der Riemer'schen Hypothese unternommen hat, konnte die Angaben Riemer's insofern nicht bestätigen, als das Silber nach ihm nicht im reducirten Zustande durch die Magen- und Darmwandungen durchdringt. Dagegen scheint ihm Riemer darin Recht zu haben, dass die Vertheilung des Silbers im Körper durch die Annahme am einfachsten erklärt wird, wonach die Silberablagerung nicht durch sich bildende Niederschläge des Silbers aus einer gelösten Verbindung an den Orten, wo sie später vorgefunden wird, erfolgt, sondern durch Transport von bereits reducirtem Silber in Gestalt unlöslicher Körnchen durch Blut und Lymphe und Zusammenschwämmung dieser Körnchen nach physicalischen Gesetzen. Loew[6])

[1]) Citirt nach dem Berichte Kobert's in Schmidt's Jahrbüchern Bd. **198**, S. 201—202.

[2]) l. c. p. 213.

[3]) L. Krahmer, Analecta historica de Argento nitrico pharmaco. Hallae 1837.

[4]) l. c. p. 144.

[5]) B. Riemer, Ein Fall von Argyrie. Archiv der Heilkunde Bd. **16**, 1875, p. 296—325 u. Bd. **17**, 1876, p. 330—367.

[6]) O. Loew, Zur Chemie der Argyrie. Archiv f. d. gesammte Physiologie Bd. **34**, 1884.

vertritt wieder eine andere Ansicht. Er polemisirt vor Allem gegen die Behauptung Riemer's, dass das Silber durch die epithelialen Zellen nicht durchdringen und überhaupt die Zellen ganz freilassen soll. Er betrachtet die abgelagerten Körnchen ebenfalls für reducirtes, metallisches Silber, behauptet aber positiv, dass die Reduction an Ort und Stelle der Ablagerung und ausschliesslich durch die Thätigkeit des lebenden Zellprotoplasma erfolgt. Es fehlt endlich auch nicht an Vertretern der Ansicht, dass die schwarzen Körnchen Chlor- oder Schwefelsilber seien.

Die Frage, ob das einmal aufgenommene Silber auf irgend welche Weise den Organismus wieder verlassen kann, wird von verschiedenen Forschern beantwortet. M. Orfila war der erste, der nach Darreichung einer grösseren Silberdose bei einem Hunde, dem er den Oesophagus und den Penis nachträglich zuschnürte, nach 20 Stunden Silber im Harne des getödteten Thieres nachwies. Mayençon und Bergeret behaupten, dass das aufgenommene Silber leicht und prompt als Chlorsilber von dem Organismus absorbirt werde und als solches prompt im Urin erscheine. Charcot, der seine Nervenkranken in der Salpêtrière reichlich mit Silbernitrat behandelt, behauptet, dass Cloëz aus dem Urin seiner Kranken ein Kügelchen metallisches Silber dargestellt habe. Der Nachweis des Silbers im Schweisse soll dagegen noch Niemanden gelungen sein. Ungeachtet der positiven Befunde in Bezug auf den Harn behaupten J. L. Orfila und Jacobj[1]) ganz entschieden, dass das Silber nie durch die Nieren ausgeschieden werde, und dass die gegentheilige Behauptung anderer Forscher auf einem Fehler der Untersuchungsmethode beruhe.

Bogoslowsky[2]) beschreibt sehr auffallende Veränderungen der Blutkörperchen und der Muskeln nach Darreichung von Silberpräparaten. Er behauptet bei seinen Versuchsthieren eine constante Hämoglobinabnahme im Blute constatirt zu haben, die bis zur Hälfte der ursprünglichen Menge sich steigern könne. Ausser der Hämoglobinabnahme konnte Bogoslowsky das Auftreten des Hämatinstreifens im Blutspectrum wahrnehmen. Der Blutzerstörung schreibt er denn auch die Kachexie und den endlichen letalen Ausgang der Vergiftung zu. Hierzu sei beiläufig bemerkt, dass es Krysiński nicht gelungen ist, an seinen Versuchsthieren, welche erhebliche Dosen nicht ätzender Silbersalze erhalten hatten, ja selbst nicht an mit Silberdoppelsalz versetztem frischen Blute ausser einem im letzten Falle sehr deutlichen Erblassen der rothen Blutkörperchen irgend welche andere Veränderung im Blute und in den Muskeln zu constatiren.

Unbegreiflicherweise erblicken recht viele eine wesentliche Stütze der Riemer'schen Hypothese darin, dass Virchow[3]) die Argyrie in dem Kapitel über Metastasen abhandelt und laut der Citate vom Silber in Substanz reden soll; der fragliche Passus lautet aber wörtlich: „Wenn Jemand Silbersalze gebraucht, so erfolgt ein Eindringen derselben in die Gewebe; wenden wir sie nicht in eigentlich ätzender,

---

[1]) l. c. p. 208.

[2]) Bogoslowsky, Ueber die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Silbers im Blute und im Bau der Gewebe erzeugt werden. Virchow's Archiv Bd. **46**, 1869, p. 409—436.

[3]) Virchow, Die Cellularpathologie (Berlin 1871) p. 250.

zerstörender Weise an, so gelangt das Silber in einer Verbindung, deren Natur bis jetzt nicht hinreichend bekannt ist, in die Gewebstheile und erzeugt an der Applicationsstelle, wenn es lange genug angewendet wird, eine Farbenveränderung. Ein Kranker, welchem in der Klinik des verstorbenen v. Gräfe eine Lösung von Argentum nitricum zu Umschlägen auf das Auge verordnet war, gebrauchte als gewissenhafter Patient das Mittel vier Monate lang; das Resultat davon war, dass seine Conjunctiva ein intensiv bräunliches, fast schwarzes Aussehen annahm. Bei Untersuchung eines ausgeschnittenen Stückes derselben fand ich, dass eine Aufnahme des Silbers in die Substanz (nämlich der Conjunctiva) erfolgt war, so zwar, dass an der Oberfläche das ganze Bindegewebe eine leicht gelbbraune Farbe besass, in der Tiefe aber nur in den feinen elastischen Fasern oder Körperchen des Bindegewebes die Ablagerung stattgefunden hatte; die eigentliche Grund- oder Intercellularsubstanz war vollkommen frei geblieben. — Ganz ähnliche Ablagerungen geschehen auch in entfernteren Organen bei innerem Gebrauch des Mittels.“ Diese Worte sind doch wohl deutlich genug. Wenn jedoch trotz der Klarheit derselben Jemand noch Schwierigkeiten darin finden sollte, dass Virchow die Argyrie bei den Metastasen abhandelt, so erlaube ich mir ebenfalls wörtlich die ganze Stelle anzuführen, in welcher v. Recklinghausen[1]) seine Ansicht über Argyrie und Metastasen ausspricht: „Zur Metastase rechnen wir es nicht nur, dass corpusculäre und ungelöste Substanzen abgelagert werden, sondern auch in Lösung befindliche Körper werden mit den Flüssigkeiten des Organismus fortgeleitet, und können an irgend einem Punkte fixirt werden, so dass sie alsdann unter den Begriff der Metastase fallen. Ihre Ablagerung erfolgt nachweislich mittelst ihrer besonderen Beziehung, ihrer chemischen Verwandtschaft zu den Geweben des Ortes der Metastase, bald als eine Tinction der Gewebe nach Art der künstlichen Färbungen. Die Argyrie, welche sich nach längerem innerlichen Gebrauch von Silbernitrat einstellt, bildet eine Ablagerung von äusserst feinem reducirten Silber, zunächst in den inneren Schichten der Wandung der grösseren Blutgefässe und in den adventitiellen bindegewebigen Scheiden der kleinsten Arterien, am constantesten an den Schlingen der Glomeruli der Nieren und in den Schweissknäueln, hier wie an den geraden Harncanälchen der Nieren innerhalb der Tunica propria; die Glashaut der Haarbälge und Talgfollikel wird nur undeutlich imprägnirt, dagegen die Papillarschicht der äusseren Haut und der Schleimhäute, das Bindegewebe der Darmzotten, sowie der Zotten des Plexus chorioidei der Hirnventrikel evident gefärbt. Letzteres Verhältniss ist um so auffallender, als Gefässe und Gefässscheiden des Gehirns und der Pia sich absolut silberfrei erweisen. Dura und andere seröse Membranen, namentlich das Peritoneum des Mesenteriums erscheinen mit Streifen von Silberkörnchen schwach durchsetzt, sämmtliche epitheliale Gewebe vollkommen silberfrei. Die Silberkörnchen zeigen in jenen Stellen durchaus keine besondere Beziehung zu den Zellen, den Bindegewebszellen, Wanderzellen u. s. w.; sie lagern anscheinend ungebunden in den Saftcanälen oder gar in den

[1]) F. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung (Stuttgart 1883) p. 173—174.

Tunicae propriae der Drüsencanälchen, und dieser Umstand spricht nicht für die Annahme Riemer's, dass das Silber bereits in fester Gestalt als feinste Körnchen vom Darmkanal aus resorbirt und den Geweben zugeführt wird. Die Ablagerungstätten sind durchaus andere, wie die des feinkörnig dem Blute einverleibten Zinnobers, namentlich bleibt das ganze Capillargebiet des Lebergewebes von der Silberablagerung frei. Da das Bindegewebe von der Stufe des sog. adenoiden Gewebes den bevorzugten Sitz dieser natürlichen Versilberung abgiebt, da ausserdem auch die serösen Membranen Silberdepots darbieten, so scheint es der üppige Strom des Gewebssaftes zu sein, welcher die Zufuhr und Abscheidung des Silbers besonders begünstigt." Auch diese Sätze lassen an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig. Cohnheim [1]) endlich sagt nach Anführung der Ansichten von Frommann und Riemer: „Dass diese letztere Anschauung (Riemer's) in mancher Hinsicht bestechend ist, gestehe ich gern; nur wollen Sie sich erinnern, dass die Ablagerung von fein vertheilten Zinnoberkörnchen oder fein zerriebener chinesischer Tusche, die direct ins Blut von Thieren gebracht werden, nicht an demselben Orte erfolgt, wie die Silberdepots der Argyrie."

Um die Sache durch unwesentliche Punkte nicht mehr zu compliciren, wollen wir uns den wenigen gut gestützten anatomischen Daten zuwenden, und vor Allem die erste genaue anatomische Untersuchung ausführlich mittheilen.

Frommann hat im Londoner deutschen Krankenhause Gelegenheit gehabt, einen alten Mann zu beobachten, der mit ausgesprochenen Symptomen von Argyrie die Hülfe des Spitals in Anspruch nahm. Laut Aussage soll der Kranke im Jahre 1856 infolge von allerlei Unglücksfällen nervöse Anfälle bekommen haben, gegen welche er mit Silbernitrat behandelt wurde. Er bekam in den ersten Wochen der Behandlung 0,1 g und in den letzten 9 Monaten 0,4 g des oben genannten Mittels pro die, und soll im Ganzen 105 g verbraucht haben. Während dieser Behandlung sind die nervösen Anfälle zwar seltener geworden; es entwickelten sich aber allgemeine Schwäche und Kräfteverfall, Appetitlosigkeit, bedeutende Verdauungsbeschwerden, dann eine graue Verfärbung der Haut sowie heftige Schmerzen in der Magen- und Nabelgegend und Blutbrechen. Frommann bemerkt ausdrücklich, dass alle diese so sehr unerfreulichen Symptome der Silberbehandlung den behandelnden Arzt nicht abgehalten haben, die Kur in gleicher Weise noch einige Monate fortzusetzen. Nach der endlichen Einstellung derselben hat der auf das Aeusserste geschwächte Patient trotzdem noch eine weitere Zunahme der Verfärbung seines Gesichtes bemerkt. Nach einigen Monaten erholte er sich etwas und begab sich aus Sebastopol nach London, wo er bald sich in das deutsche Hospital aufnehmen liess. Nach 10 Wochen war sein Zustand zeitweise so weit gebessert, dass er im Stande war, auch kräftigere Speisen ohne Blutbrechen und ohne erhebliche Beschwerden zu ertragen. Das in der Regel 1—2 Stunden nach dem Essen eintretende Erbrechen und eine oft wochenlang anhaltende Verstopfung stellten sich jedoch leider bald wieder ein, und eine sich entwickelnde Lungentuberculose beschleunigte die Auflösung. Der Patient wurde in diesem Zustande abermals in das Spital aufgenommen und verschied nach 2 Tagen. Aus dem Status der letzten Lebenstage heben wir nur hervor, dass der Urin hell, bernsteingelb, wenig sedimentirend, nicht eiweisshaltig und von spec. Gew. 1,010 war.

Aus dem ausführlichen Sectionsbefund [2]) heben wir Folgendes hervor. Die während des Lebens beobachtete und durch den grösseren Blutreichthum be-

---

[1]) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie (Berlin 1877) p. 521—522.

[2]) Mehrere auf diesen Befund bezügliche mikroskopische Abbildungen finden sich reproducirt in Kobert's Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893) p. 279.

dingte mehr bläuliche Färbung der Haut an Nase und Lippen war geschwunden und an ihre Stelle eine mehr graue getreten, die sich auch über die übrigen Theile des Gesichts erstreckte. Im Hirn fand sich neben Trübung der Arachnoïdea eine gleichmässig graublaue Färbung des Plexus chorioidei. In beiden Lungen fanden sich neben zahlreichen alten Adhäsionen, Schrumpfungen, verkalkten und exulcerirten Cavernen, eine frische miliare Tuberculose. Im Herzen fanden sich Spuren einer chronischen Endocarditis und atheromatöser Entartung der Kranzgefässe. Im Magen fand sich eine beträchtliche Quantität stark saurer, brauner, mit vielem Blut vermischter Flüssigkeit. Die mit dickem Schleim bedeckte, rosenrothe, gewulstete Schleimhaut zeigte zahlreiche Erosionen und hämorrhagische Extravasate. Ziemlich in der Mitte befand sich ein 7 cm langes und 5 cm breites Geschwür. Die begrenzende Schleimhaut war tief roth gefärbt und bildete einen steil abfallenden Wall. Der Geschwulstgrund war mit schmutziggelbem Exsudat und geronnenem Blut bedeckt. In demselben befand sich ein etwa ein zweithalergrosser Substanzverlust aller Magenhäute. Die Basis des Ulcus war sonst durch die vordere Fläche des Pankreas gebildet, dessen maschiges Gewebe mit Eiter bedeckt war. Am Pylorus. befand sich eine ringförmige Strictur, deren Oeffnung gerade noch für einen Bleistift passirbar war. Weder im Magen, noch im Duodenum liess die der Strictur anliegende Schleimhaut einen Substanzverlust oder Entzündungsspuren erkennen. Der Darm war stark contrahirt, die Schleimhaut, namentlich im Ileum, sehr verdünnt. Die Oberfläche der Mucosa im Duodenum und Jejunum war mit zahlreichen schwarzen Körnchen wie übersäet, welche entlang den Furchen der Falten am dichtesten neben einander gedrängt waren und sich hier als dunkle Pigmentirung der Schleimhaut markirten, während sie auf den Falten weiter aus einander gestellt waren. Am reichlichsten fanden sich diese Ablagerungen im Duodenum und im oberen Theil des Jejunum, während sie weiter, nach dem Ileum zu, immer spärlicher wurden und endlich ganz verschwanden. Im oberen Querstück des Duodenum erscheinen die Körnchenanhäufungen beim Fehlen der Falten nicht in Form von Streifen, sondern in Gruppen zusammen und bildeten runde oder ovale, etwa groschengrosse Flecke, die in der Mitte am dunkelsten gefärbt waren. Die mikroskopische Untersuchung des Darmes ergab, dass die Darmzotten hauptsächlich in ihrem oberen Ende Gruppen von tiefschwarzen, dicht an einander gedrängten Körnchen enthielten, welche sich in einen schmalen Saum bis zur Basis der Zotte hinzogen. Die Grösse und Form der einzelnen Partikel, aus welchen diese Einlagerung besteht, variirte sehr, indem sich im selben Präparate neben einem ganz feinkörnigen Belag, der meist bis an den Epithelialüberzug streifte, in mannigfachen Abstufungen grössere, mehr rundliche oder auch unregelmässig begrenzte, hie und da mit Zacken und scharfen Kanten versehene und meist im Centrum der Zotte gelegene Körnchen vorfanden, die jedoch eine ausgesprochene Krystallform nicht wahrnehmen liessen. Ihre Grösse betrug an einzelnen Präparaten etwa das Doppelte der im Inneren der Zotte befindlichen Zellen.

Milz derb, das Balkennetz stark entwickelt, Kapsel gerunzelt, Schnittfläche glatt, Arterien atheromatös entartet. Hält man dünne, durchscheinende Schnitte gegen das Licht, so bemerkt man deutlich feine, dunkle Linien und Punkte über das Präparat zerstreut, und bei der mikroskopischen Untersuchung fällt sogleich die aschgraue Färbung der kleinen Venen auf, deren Wandungen von einem sehr fein zertheilten körnigen Niederschlag bedeckt sind. Die Färbung ist ziemlich gleichmässig verbreitet und nur an den Winkeln der Theilungsstellen erscheint der Belag schwach und aus etwas grösseren Körnchen zusammengesetzt. Ueberall aber ist der Belag auf die Gefässe selbst beschränkt und lässt sich von deren Membran nicht weiter in das Parenchym verfolgen.

Die Leber klein, sehr blutreich, Läppchen scharf gesondert, Parenchym hellbraun, Leberzellen verfettet. Ausserordentlich reichlich und über das ganze Organ in gleicher Weise verbreitet finden sich hier Körnchenablagerungen, welche die Wandungen der feineren Pfortaderäste und kleiner Lebervenen durchsetzen, zum Theil auf ihrer Aussenfläche noch einen verschieden dicken Belag bilden, dagegen die Capillaren ganz unbetheiligt lassen. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man bei querdurchschnittenen, kleinen Gefässen, wie an den Centralvenen, das offene, helle Lumen von einem tiefschwarzen Saume eingefasst, der so dicht in und um die Gefässhaut abgelagert ist, dass er die letztere selbst nicht mehr erkennen lässt und als ein feinkörniger, dünngestreifter Belag sich noch auf die nächste Lage der begrenzenden Leberzellen

fortsetzt. An etwas grösseren und der Länge nach durchschnittenen Gefässen finden sich die Ablagerungen bei Weitem nicht so dicht, und neben einer ziemlich gleichmässig in die Gefässwand und auf ihre Aussenfläche abgelagerten Körnerschicht finden sich nur hie und da grössere Partikel eingestreut oder liegen, wie namentlich in dem Winkel der Theilungsstellen, in schwarzen, compacten Haufen zusammen. An den Gefässen, wo mit blossem Auge nur noch eine graue Färbung unterschieden werden konnte, liess sich mikroskopisch die Abscheidung als eine dünn vertheilte, körnige Schicht durch die Wandung verfolgen, die indessen die letztere nicht gleichmässig durchsetzt, sondern überall, den Fasern und Zügen des Bindegewebes aufliegend, ein schwarzes Gitterwerk mit freien, dazwischen liegenden Maschen bildet. An der Stelle der Lebervene, wo die kleinen, siebartig in der Wand vertheilten Gefässe einmünden und als schwarze Punkte hervortreten, findet man um die Einmündungsstelle den Körnchenbelag noch als einen schwarzen Hof, der die Gefässöffnung wie ein Gürtel umfasst und im weiteren Umkreise an grösseren Gefässen sich ganz verliert, oder bei kleineren in die eben beschriebenen Ablagerungen auf der inneren Haut übergeht.

In der Niere fanden sich die auffallendsten und verhältnissmässig reichlichsten Körnchenablagerungen, wo sie von dem Gefässknäuel der Malpighi'schen Körperchen und dem Capillarnetz zwischen den gestreckten Harncanälchen ihren Ausgang genommen hatten. Die Pyramiden zeigten sämmtlich eine dunkelgraue Färbung, die am tiefsten und fast rein schwarz in der Nähe der Papillen ist, nach der Corticalsubstanz zu lichter wird und auf diese selbst nicht übergeht. Die Malpighi'schen Körperchen springen über die ganze Schnittfläche als kleine schwarze Punkte hervor, die, mikroskopisch betrachtet, nichts als eine schwarze, ausserordentlich feinkörnige Masse erkennen lassen, welche genau der Form der Gefässknäuel entspricht und sich scharf von der Innenwand der Kapsel abhebt. Auf Zusatz von Aetzkali quellen die peripheren Windungen auf und lassen die auf und zwischen ihnen abgelagerten Körnchen unterscheiden. Nach der Mitte zu ist jedoch der Belag zu dick, um die Gefässschlingen durchscheinen zu lassen. Ausser den ganz schwarzen finden sich noch zahlreiche Malpighi'sche Körper, bei denen die Abscheidung weniger reichlich erfolgt. Sie zeigen eine mehr bräunliche, mitunter violette Färbung, und die deutlich zu unterscheidenden Windungen erscheinen wie bestäubt. Die Zahl der unveränderten Malpighi'schen Körperchen ist sehr gering. Dieselbe gleichmässig feinkörnige Masse, wie sie den Windungen der Gefässknäuel aufliegt, bedingt als Niederschlag auf und zwischen den Windungen der Harncanälchen das dunkle Colorit der Pyramiden. Bei Präparaten aus der Nähe der Papillen findet man die Schläuche von dem dichten Belag ganz bedeckt, so dass ihre Epithelialauskleidung sich nur unvollkommen übersehen lässt. Weiter nach der Corticalis zu nimmt der Belag an Dichtigkeit ab, indessen nicht ganz gleichmässig, indem dasselbe Canälchen, bevor es sein normales Aussehen erlangt, abwechselnd hellere und dunklere Partien darbietet. Besonders schön stellen sich die Canälchen an Querschnitten dar, wo fast jedes von einem feineren oder breiteren schwarzen Ring umgeben ist, und wo sich die Einlagerung auch in das interstitielle Bindegewebe verfolgen lässt. An den Wandungen der gewundenen Harncanälchen ist nichts Abnormes wahrzunehmen; ihr Epithel, mehr aber noch das der gestreckten, ist verfettet.

Zur Untersuchung der Haut wurden Theile derselben von der Schläfengegend, der Achselhöhle und den letzten Fingergliedern verwandt. Bei Querschnitten der ersteren liess sich die äusserlich so auffallend hervortretende Färbung als ein schmaler, mattvioletter und an einzelnen Stellen mehr rothbrauner Streifen wahrnehmen, der, sich meistens dicht unter dem Rete Malpighi hinziehend, die oberste Schicht der Cutis durchsetzt. Die Färbung zeigte sich nicht gleichmässig verbreitet, sondern trat mehr strichweise auf, bildete mitunter nur einen feinen Saum an der Grenze des Coriums, während sie anderwärts sich weiter in das letztere hineinerstreckt und ein dunkleres Colorit annimmt. Sie folgt den Erhebungen der Cutis zur Bildung der hier nur sparsamen und schwach entwickelten Papillen in wellenförmigen Linien, während sie da, wo die Papillen fehlen, in oft ganz geradlinigen Contouren die Cutis nach oben begrenzt. An den Austrittsstellen der Haare begleitet sie die äussere Wurzelscheide eine kurze Strecke herab nach dem Bulbus zu und tritt besonders in dem Winkel, wo die Haut zur Bildung der Wurzelscheide sich einstülpt, lebhaft hervor. Sie durchdringt hier die Cutis in grösserer Ausdehnung; nirgends lassen sich jedoch körnige Elemente mit Bestimmtheit nachweisen, und die Veränderungen beschränken sich lediglich auf die Färbung der obersten Faserzüge der Cutis. Dagegen finden sich an jedem Präparat Körnchen-

ausscheidungen auf den Canälen der Schweissdrüsen in Form eines schwarzen, körnigen Belags, der bald nur einzelnen Windungen aufliegt, bald sämmtliche bedeckt und auf Querdurchschnitten in ganz ähnlicher Weise, wie bei den Harncanälchen, einen schwarzen, scharf markirten Saum um das offene Lumen bildet. Ueberall ist sein Vorkommen ziemlich genau auf die Windungen selbst beschränkt und setzt sich weder auf das benachbarte Gewebe, noch auf den Ausführungsgang der Drüse fort.

Um die Natur der Körncheneinlagerung mikrochemisch festzustellen, behandelte Frommann die aus allen Organen entnommenen Schnitte mit Cyankaliumlösung, in welcher sich dieselbe vollständig, aber mit verschiedener Schnelligkeit auflösten und verschwanden. Die Körnchen in den Gefässen der Milz verschwanden fast augenblicklich; etwas länger dauerte es an den Schweissdrüsen und Harncanälchen, am längsten leisteten die Ablagerungen in den Darmzotten und der Leber Widerstand. Ausser durch Cyankalium konnten die Ablagerungen nur noch durch concentrirte Salpetersäure zum Verschwinden gebracht werden, während verdünnte auch bei länger fortgesetzter Einwirkung keine Veränderungen hervorrief. Wurde eine grössere Anzahl feiner Leber- und Nierenschnitte mit Salpetersäure behandelt, so verschwanden zwar die gefärbten Stellen, allein in der Flüssigkeit liess sich nie ein Silbergehalt nachweisen, ebenso wenig wie in dem sauren Auszug grösserer Partien, welche zur Ausführung quantitativer Analyse benutzt wurden. Wie die Einlagerungen in dem durch die Salpetersäure geschrumpften Gewebe zurückgehalten wurden, liess sich am besten an den Malpighi'schen Körperchen verfolgen, deren dunkle Pigmentirung nach Zusatz der Säure anfangs noch viel schärfer hervorstach, dann nach weiterer Einwirkung immer heller wurde, bis dieselben zuletzt als weisse opake Punkte sich vom umgebenden Gewebe abhoben. Setzte man nun einen Tropfen Schwefelammonium hinzu, so nahmen die Malpighi'schen Körper augenblicklich eine dunkelbraune Färbung von gebildetem Schwefelsilber an und traten ganz ähnlich wie früher hervor.

Die von Fr. Versmann gemachte quantitative Analyse ergab in der Leber 0,047 %, in der Niere 0,061 % metallisches Silber. Frommann bemerkt, dass bei dieser relativ kleinen Silbermenge in den Organen wohl die grösste Quantität des eingenommenen Silbers unresorbirt als Schwefelsilber mit den Fäces entleert worden ist, was auch die schwarze theerartige Beschaffenheit der Dejectionen wahrscheinlich bedingte.

Was die Veränderungen anlangt, welche das salpetersaure Silber beim inneren Gebrauche erleidet, so meint Frommann, dass bei der Einverleibung das genannte Salz zuerst in Silberalbuminat verwandelt wird. Das Albuminat ist im Magen- und Darmsafte löslich und kann leicht in das Blut übergeführt werden, während Chlorsilber sich erst dann bilden kann, wenn alle Albuminate gefällt sind, was auch bei verhältnissmässig grossen Dosen kaum stattfinden dürfte. Frommann bemerkt weiter, dass die Unlöslichkeit der Silberverbindung in Ammoniak und unterschwefligsaurem Natron das Vorhandensein von Chlorsilber in seinem Falle ausschliesst. Welche Umwandlungen das im Magen und Darm gebildete Albuminat dann weiter erleidet, bis es am Orte der Ablagerung die dunkle Farbe annimmt, ist unentschieden. Frommann behauptet weiter, dass das gebildete Silberalbuminat nur zum Theil im Parenchym der Zotten in Lösung erhalten und in die Capillaren aufgenommen wird, während ein anderer Theil schon in den Darmzotten ausgeschieden wird und bei der fortdauernden Zufuhr sich dort in grösseren Mengen anhäuft. Auf seinem Wege zum Herzen entledigt sich nun das das Silberalbuminat in der Lösung enthaltende Blut eines Theils des letzteren beim Durchgang durch die Leber, in den Enden der Pfortader und kleinen Lebervenen und findet dann, nachdem es die Lunge passirt, eine sehr verbreiterte Ausscheidungsfläche in den Gefässen der Milz, Niere und der Haut. Auffallend ist, bemerkt Frommann, dass in der Leber das Capillargebiet ganz frei blieb, während sich dies- und jenseits desselben Ablagerungen vorfanden und während anderwärts gerade die Capillaren den Ausgangspunkt für die Ausscheidung bildeten. Das Verhalten der Silberausscheidung zur Gefässwand fand sich an den einzelnen Fundorten verschieden, je nach der Dicke der ersteren. Während an verhältnissmässig grösseren Gefässen, wie in Leber und Milz, die Ablagerungen in die Wandung selbst zu verfolgen waren und zum Theil noch ein Ueberzug auf ihrer äusseren Fläche bildeten, fanden sich die Membranen der Capillaren ganz frei und zeigte sich der Belag an den von ihnen umsponnenen häutigen oder faserigen Gebilden, wie an den Harncanälchen, Schweissdrüsen und in der obersten Cutisschicht. Auch an den Malpighi'schen Körpern waren die Gefäss-

schlingen selbst nicht gefärbt und liess sich an den peripheren Windungen nach Aetzkalizusatz der Belag als ihnen nur aufliegend verfolgen. Wie genau die Verbreitung der letzteren auf ein bestimmtes Gefässterritorium beschränkt war, zeigte sich namentlich an den Malpighi'schen Körpern und den Schweissdrüsen, wo an den ersteren zu- und abführendes Gefäss ihr normales Verhalten darboten und an letzteren der Belag nur gerade den von den Capillaren umsponnenen Drüsenwindungen auflag und das benachbarte Gewebe unbetheiligt liess. In jedem Fall, meint Frommann, verlor das Albuminat seine Löslichkeit, sobald es mit dem transsudirenden Serum durch die Gefässhäute getreten war. Was endlich das Zustandekommen der eigenthümlichen stahlgrauen Hautverfärbung betrifft, meint Frommann, dass die Wirksamkeit des Lichtes auf das Zustandekommen derselben zwar nicht in Abrede zu stellen ist, obgleich dieser Factor, wie die Verfärbung der inneren Organe beweist, sicher nicht der einzige und der einflussreichste ist.

Ausser dieser Untersuchung Frommann's existiren in der Literatur nur noch drei eingehende Berichte über die Section und gleichzeitige mikroskopische Untersuchung von an Argyrie Verstorbenen. Der Bericht über den zweiten Fall stammt von Riemer [1]).

Der betreffende Kranke wurde auf der Leipziger Klinik wegen Tabes dorsalis mit Silbernitrat behandelt, zuerst in Dosen von 6, dann in solchen von 3 mg pro die. Die graue Hautverfärbung wurde nach 13monatlicher Behandlung bemerkt. Nach 2 Jahren wurde Patient wegen einer beginnenden Lungenaffection aus dem Hospital entlassen und auf das Land geschickt. Nach einem Jahre wurde er unter den schwersten Symptomen der Tabes und Phthisis abermals aufgenommen und starb bald danach. Bis zum Erscheinen der grauen Hautverfärbung nahm Patient 2900 Pillen mit 17,40 g Arg. nitr. oder 11,04 g metallisches Silber. Bis zum Tode: 5672 Pillen, enthaltend 34,03 g Arg. nitr. oder 21,61 g metallisches Silber.

Die Section ergab eine intensive, graublaue Verfärbung der ganzen Haut, hauptsächlich der des Gesichts, eine ausgedehnte Lungentuberculose und Pyopneumothorax, Erweichungsherde im Gehirn und Degeneration der Hinterstränge. Der Befund der einzelnen Organe war folgender. Der Plexus chorioideus in seiner ganzen Ausdehnung dunkel schwarzblau. Die Dura weist feinstes Silberpigment auf. Im Gehirn und Rückenmark liess sich kein einziges Silberkörnchen auffinden. Pericard mit Sehnenflecken, grau verfärbt; das Endocard, besonders an den Klappen, intensiv gefärbt. Aorta in ihrer ganzen Ausdehnung zeigt an der Innenfläche bis linienhohe Erhebungen und Einziehungen. Ihre Intima zeigt dunkel graublaue Flecke auf. Diese Verfärbung setzt sich auch in die abgehenden Gefässe fort. Die Pulmonalarterie ebenfalls verfärbt. Am Peritoneum parietale ist die Verfärbung weniger deutlich. Die Oberfläche des Mesenteriums, die Retroperitonealdrüsen und die übrigen Bauchorgane deutlich bis intensiv verfärbt. Von den letzteren seien folgende Einzelheiten wiedergegeben. In der Milz liegt das Silber in der Wand und in der nächsten bindegewebigen Umgebung der kleinen und kleinsten Arterien, ebenso in der Kapsel und den Trabekeln. In der Leber ist das Pigment der bindegewebigen Grundsubstanz des intraacinösen Bindegewebes eingelagert, ohne in die Acini selbst vorzudringen. Es befindet sich in der Umgebung der Portalvenenäste der Arterien- und Gallengänge. Der peritoneale Ueberzug des Darmes und des Magens ist vom Pigment gleichmässig durchdrungen. Im Darme sind vornehmlich die Zotten im unteren Jejunum und dem ganzen Ileum stark verfärbt. Das Pigment zieht sich hier am Grunde der Zotten und zwischen den Liebe'kühn'schen Drüsen hin, ein aus versilberten Bindegewebsfasern zusammengesetztes eigenthümliches Flechtwerk bildend. Hie und da sind auch einzelne Fasern der Submucosa versilbert. In der Niere ist in den Glomerulis die Wand der Gefässschlingen von einer dunklen Pigmentlage überkleidet. Die Kapsel der Glomeruli ist vollkommen pigmentlos. Die Membrana propria der Henle'schen Schleifen, der geraden Harncanälchen und Sammelröhren ist versilbert. Spärliche aber deutliche Pigmentkörnchen sind diffus im Bindegewebe der Papillen verbreitet. Neben den Glomerulis ist die Hauptablagerung

[1]) B. Riemer, Ein Fall von Argyria. Archiv d. Heilkunde Bd. **16**, 1875, p. 296—326 u. Bd. **17**, 1876. p. 330—363.

auf der Propria der Henle'schen Schleifen ausgesprochen. Im Ureter, am Grunde des Epithels und im lockeren Bindegewebe befinden sich streifige Silberablagerungen. Im Hoden befinden sich ähnliche Ablagerungen in der Albuginea und der Propria der Samencanälchen. Im Perichondrium der Bronchialknorpel ist Silber abgelagert. In den Lymphdrüsen sind die sog. Spannfasern durch hochgradige Silberablagerung dunkel contourirt. In den grossen Gelenken befindet sich das Silber in der Synovialmembran und im Perichondrium der Gelenkknorpel. In der Haut liegt das Pigment dicht unter dem Rete Malpighi, einen schwarzen Saum bildend. Das tiefere Cutisgewebe ist nur viel weniger mit überaus feinen Silberkörnchen durchsetzt. An der Lippe ziehen die Silberfasern durch Aneinanderlagerung, zuweilen Silberstränge bildend, mehr vertical zum Lippensaume hin, unmittelbar an das Epithel heranreichend. Das tiefe Binde- und Unterhautgewebe, dessen weitere Maschenräume ein schlechteres Filter abgeben, ist im Allgemeinen silberfrei. Eine Ausnahme hiervon macht nur die Lippe und das Augenlid. An den Schweissdrüsen ist die Propria stark mit Silberkörnchen bedeckt. Alle epithelialen Gebilde sind ganz frei. Ebenso verhält es sich mit den Talgdrüsen.

In seiner weiteren Arbeit geht Riemer auf die minutiösesten Details der Ablagerung ein, die wir hier nicht wiedergeben können, und lässt recht hypothetischen Deductionen und Verallgemeinerungen freies Spiel. Um von den letzten nur eine anzuführen, hebt Krysińsky eine Polemik gegen Frommann hervor, in welcher Riemer seine Verwunderung darüber ausspricht, dass Frommann die starke Silberablagerung auf der Propria der Henle'schen Schleifen nicht bemerkt hat und die Entschuldigung dieses Uebersehens nur darin findet, dass die Henle'schen Schleifen im Jahre 1859 noch unbekannt waren. Das einfache Factum, dass Frommann ganz deutlich die Sammelröhrchen und nicht die Schleifen im Längs- und Querschnitte beschrieben und abgebildet hat, scheint Riemer durchaus nicht zu überzeugen, dass im Frommann'schen Falle die Ablagerung gerade dort, und nicht an den Schleifen, erfolgte, sondern veranlasste ihn, sein Erstaunen auszusprechen, dass Frommann bei der Gelegenheit die Schleifen nicht entdeckte. Die Vertheilung der Silberpartikel in den Organen und ihre völlige Abwesenheit in den zelligen Gebilden erklärt Riemer dadurch, dass die Silberkörnchen in ihrer Wanderung nach aussen (zur Ausscheidung) von den bindegewebigen Septis angehalten werden und je dichter und engmaschiger das Filzwerk dieser Fasern ist, desto grösseren Widerstand muss es auch dem Durchschlüpfen der Körnchen entgegensetzen, und in Folge dessen wird auch die Ablagerung an diesen Stellen die stärkste sein. Die Epithelien und elastischen Membranen (Membranae propriae), als absolut undurchgängig, setzen auch den Körnchen den grössten Widerstand entgegen, aus welchem Grunde nach unserem Autor die Ablagerung der Silberkörnchen hauptsächlich unter dem Epithel und auf der äusseren Seite der Propria erfolgt.

Der Bericht über den dritten Fall von Argyrie stammt von Neumann [1]) und Weichselbaum [2]). Die Argyrie war hier noch hochgradiger als in den zwei vorigen Fällen. Aus dem mikroskopischen Befunde hebe ich nur die Thatsache hervor, dass das sub-

[1]) J. Neumann, Allg. Wiener med. Ztg. Jahrg. 1878, Nr. 10, und sein Lehrbuch der Hautkrankheiten (Wien 1880) p. 399—403.

[2]) A. Weichselbaum, Ueber Argyrie. Allg. Wiener med. Ztg. Jahrg. 1878, Nr. 15 u. 16 und ein Bericht von Lassar, Centralbl. für die med. Wissenschaften Jahrg. 1878, p. 954—955.

cutane Bindegewebe, namentlich der Panniculus adiposus, in diesem Falle einen reichlichen Silbergehalt zeigte, was mit dem Riemer'schen Befunde und vor Allem mit seiner Siebtheorie gänzlich unvereinbar ist.

Der vierte und letzte Fall mit ausführlicher Section ist von P. Dittrich[1]) beschrieben.

Ein 40jähriger Tabetiker wurde 6 Monate lang mit Argentum nitricum behandelt. Er bekam Pillen à 10 mg; im Ganzen belief sich die Menge des eingenommenen Silbernitrats auf 70 g. Zwei Jahre nach dieser Kur erfolgte der Tod.

Die Section ergab typische Tabes, eitrige Cystopyelitis und Nephritis. Davon abgesehen fiel eine beträchtliche Silberverfärbung des Gesichtes, besonders der Augenlider und vieler inneren Körpertheile auf, woher der Fall darauf hin genauer makroskopisch und mikroskopisch untersucht wurde. Die Verfärbung betraf besonders die Plexus chorioidei, die Nieren, die Leber, die Intima der Aorte und die Hoden. Das Pigment erwies sich als aus feinen schwarzen Körnchen bestehend. In den Hoden waren überall die Wandungen der Drüsencanälchen von theils fein-, theils grobkörnigem Silberpigmente eingenommen, welche deutliche, dem Verlaufe der Drüsencanälchen folgende Pigmentzüge darstellten. In der Niere fielen schon makroskopisch in der Rinde schwarze Punkte auf, welche sich mikroskopisch als von Pigmentkörnchen vollständig durchsetzte Glomeruli erwiesen. Kein einziger Glomerulus war silberfrei. Dagegen waren die Bowman'schen Kapseln ausnahmslos frei; ebenso die Harncanälchen. In der Leber war alles gefärbt, nur die Leberzellen selbst nicht. Reichliches Silberpigment fand sich im Pankreas im interstitiellen Bindegewebe und in den Wandungen der Drüsenausführungsgänge. Die Wandungen der arteriellen Gefässe des Magendarmcanals waren von reichlichem feinen Silberpigmente durchsetzt. Ebenso war es in der glatten Musculatur sowie speciell im Dünndarme an der Basis der Darmzotten reichlich in Gruppen angeordnet. Ebenso fand es sich in der Zunge, der Schilddrüse, der Milz, den Lymphdrüsen und den serösen Häuten. In den Lungen war schwarzes Pigment, welches aber aus Kohle zu bestehen schien.

Vollständig frei von Silberpigment war das Centralnervensystem, die Skeletmusculatur, der Oesophagus, die Harnblase, die Submaxillardrüse, die Nebennieren, das Knorpel- und Knochengewebe. Die eine Niere wurde chemisch auf Silber untersucht, jedoch mit negativem Erfolg; dagegen gelang die Entfärbung des Pigmentes mit Cyankalium.

Ausser den oben genannten ausführlichen Berichten über die Section und mikroskopische Untersuchung von Argyrieleichen sind noch mehrere weniger vollständige in der Literatur vorhanden, die sich zum Theil nur über einzelne Organe verbreiten. Aus dieser Kategorie will ich den von Virchow[2]) erwähnen, der sich auf die Untersuchung einer argyrotischen Niere bezieht, und in dem der genannte Autor die Nierenargyrose als sehr selten bezeichnet. Er schreibt darüber wörtlich: „Da zeigt sich an den Malpighi'schen Knäueln der Niere, wo die Transsudation der Flüssigkeit geschieht, eine schwarzblaue Färbung der ganzen Gefässhaut, welche sich auf diesen Punkt der Rinde beschränkt und in ähnlicher, obwohl schwächerer Weise nur wieder auftritt in der Zwischensubstanz der Markcanälchen. In der ganzen Niere sind also, ausser denjenigen Theilen, welche den eigentlichen Ort der Absonderung ausmachen, nur die verändert, welche der letzten Capillarauflösung in der Marksubstanz entsprechen.“ Weitere Berichte über die menschliche Argyrie anzuführen, glaubt Krysiński, ist ganz

---

[1]) Paul Dittrich, Ueber einen Fall von Argyrie. Prager med. Wochenschrift Jahrg. 9, 1884. Nr. 46—47, p. 450.

[2]) Virchow, Die Cellularpathologie (Berlin 1871) p. 250—251.

überflüssig, weil keiner derselben irgend etwas Neues in den Thatsachen oder in der Auffassung enthält, und ich stimme ihm bei.

Ganz kurz sei wenigstens dem Namen nach noch eine besondere Art der Verfärbung der Menschenhaut durch Silber erwähnt, welche man als Gewerbeargyrie bezeichnet, und die durch mechanisches Einpressen von Silberpartikeln in die Haut von Arbeitern besteht, welche manuell viel mit Silber oder Silberverbindungen zu thun haben. Eine toxikologische Bedeutung hat dieser Zustand natürlich nicht. Ich verweise betreffs weiterer Angaben darüber auf Blaschko[1]) und Lewin[2]).

Als Veranlassung zur Entstehung der Argyrie werden in den Berichten ausser der inneren Darreichung von Höllenstein (hauptsächlich wegen Nervenkrankheiten, Carcinom und Magengeschwüren!), langdauernde Lapispinselung, sei es der Schleimhäute, sei es der Haut, angeführt. Charcot hebt als das erste Symptom der beginnenden Argyrie die Bildung eines graublauen Saumes am Zahnfleisch hervor.

Krysiński fasst das Ergebniss aller Untersuchungen in folgende Sätze zusammen:

1) Sowohl beim inneren wie auch beim äusseren Silbergebrauch pflegt sich mit der Zeit eine graue Verfärbung der Haut einzustellen, und diese war, wenigstens in allen bisher untersuchten Fällen, mit einer Verfärbung der inneren Organe combinirt.
2) Sowohl die Verfärbung der Haut wie der inneren Organe beruht auf einer Ablagerung von schwarzen Körnchen, über deren Natur noch Zweifel obwalten.
3) In allen diesen Fällen, welche zur Section kamen, entwickelte sich während der Behandlung ausser einer hochgradigen Kachexie auch Lungentuberculose.
4) Die Ablagerung der schwarzen Körnchen zeigte eine gewisse Constanz und Regelmässigkeit, so dass man ihre Stärke nicht nur nach einzelnen Organen, sondern auch nach den Organgebieten eintheilen kann.
5) In allen Fällen geschah die Verbreitung der Körnchen auf dem Blutgefässwege, wobei manchmal ganz nahe Gefässgebiete sich ganz verschieden gegen die Transsudation der Silbersalze, event. gegen die Durchwanderung der schwarzen Körnchen zeigten. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen ist die Wissenschaft nun auch durch das Thierexperiment gekommen.

So konnte Huet[3]) an Ratten durch jahrelange Fütterung typische Argyrie erzeugen und kam zu ganz analogen Resultaten wie die oben beschriebenen. Die Vertheilung der Ablagerung aber war bei den Ratten eine andere. Die Haut nämlich blieb bei seinen Thieren von jeder Ablagerung frei. Interessant ist weiter die Thatsache, dass, während das Mesenterium des Duodenum bei den

---

[1]) A. Blaschko, Ueber das Vorkommen von metallischem Silber in der Haut von Silberarbeitern. Monatshefte für pract. Dermatol. Jahrg. **5**, 1886, Nr. 5.

[2]) G. Lewin, Ueber locale Gewerbe-Argyrie. Ibid. Nr. 10, p. 475 und Berl. klin. Wochenschr. 1886, Nr. 26—27.

[3]) M. Huet, Recherches sur l'argyrie. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 9 année, Paris 1873, p. 408—434.

Ratten intensiv verfärbt wird, das des Jejunum ganz frei ist. Bei anderen Thieren (Hunden) entstehen mehrere solche Unterbrechungen im Verlaufe des Darmes und seines Mesenteriums und die Unterbrechungen sind immer ganz scharf und an die Verbreitung der Gefässe geknüpft. Die Widerstandsfähigkeit der Thiere gegen grössere Silberdosen ist von Gattung, Geschlecht und Alter abhängig. Bei Thieren, die erbrechen können, hängt die Dose selbstverständlich von der Menge des nicht ausgebrochenen Präparates ab.

Rózsahegzi[1]), der hauptsächlich an Kaninchen experimentirte, fasst die Ergebnisse seiner Untersuchungen in folgende Sätze zusammen: „Der Eintritt des Todes ist von der Gesammtgabe unabhängig. Der Ausgang der Vergiftung ist von der relativen Grösse der Tagesgabe bedingt. Bei längerer Darreichung der Silbersalze ist die Gewichtabnahme der Versuchsthiere das constanteste und auffälligste Symptom. Der relative Gewichtsverlust ist der Gesammtmenge des einverleibten Silbernitrats direct proportional. Die Veränderungen der Schleimhaut des Kehlkopfs und der Trachea bestehen in einer Hyperämie derselben. In den Lungen findet sich immer hochgradige Hyperämie und Oedem, in manchen Fällen hepatisirte Knoten. Die Veränderungen der Leber bestehen in trüber Schwellung, darauf folgendem fettigem Zerfall und Resorption der Leberzellen mit consecutiver Hypertrophie des interlobulären Bindegewebes. Die Veränderungen der Nieren bestehen in trüber Schwellung der Epithelien, welche entweder in Verfettung oder in acute Entzündung übergeht, an der auch das interstitielle Gewebe Theil nimmt."

Ein neuerer Bearbeiter der Argyriefrage, der jetzt als Professor in Dorpat befindliche W. v. Tschish[2]), hat an Hunden experimentirt, die er theilweise acut, theilweise chronisch mit Silbernitrat vergiftete. Er fand constant eine starke Hyperämie der Dura cerebralis und spinalis. Im Wirbelcanal eine beträchtliche Menge einer wässerigen, röthlichen Flüssigkeit, im Rückenmark zahlreiche Hämorrhagien und Vacuolisationen der Ganglienzellen, deren Protoplasma zu kleinen, schmalen Sicheln geschrumpft ist. In den Bronchien enorme Mengen schaumigen Schleims, in den Lungen ausgeprägte Hyperämie. Im Magen ungeheure Mengen weissen, schaumigen Schleims, Erosionen, Ulcerationen und grauschiefrige Verfärbung. Im Darm verhältnissmässig geringe Veränderungen.

Auch Bogoslowsky[3]) fand bei seinen Thieren ausnahmslos Lungenaffectionen. Orfila, Ball und Charcot fanden bei ihren Thieren Lungenaffectionen, Ansammlung grosser Massen eines blutigschaumigen Schleims in den Bronchien, Darmhyperämien und Hämorrhagien. In einem Falle, wo Charcot einen Hund 18 Monate lang durch eine angebrachte Magenfistel mit Silbernitrat behandelte, befand sich das Thier während der ganzen Behandlung ganz wohl und hat sich in der ganzen Zeit kein Mal erbrochen. In einem anderen Falle

---

[1]) Rózsahegzi, Die chronische Silbervergiftung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **9**, 1878, p. 289—311.

[2]) W. v. Tschish, Ueber Veränderungen des Rückenmarkes bei Vergiftung mit Morphium, Atropin, Silbernitrat und Kaliumbromid. Virchow's Arch. Bd. **100**, 1885, p. 147—170 u. 156.

[3]) Siehe das Citat oben auf p. 30.

war die Magenschleimhaut nach sechswöchentlicher ähnlicher Behandlung noch unverfärbt. Etwas tiefer jedoch im Darme trat eine graue Verfärbung ein, die, allmählig nach unten stärker werdend, bei der Ileocöcalklappe fast schwarz schien. Gleich über der Ileocöcalklappe nahm die Schleimhaut plötzlich die normale Farbe an, und im weiteren Verlauf des Colon zeigte sich eine abermalige Verfärbung, welche bis zur unteren Partie des Rectum an Intensität zunahm. Cl. Bernard, dem Charcot diesen sonderbaren Fund demonstrirte, sagte, ähnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Befunde häufig auch ohne Silberfütterung bei Hunden gesehen zu haben, welche eine längere Zeit eine silberne Canüle in der Magenfistel trugen.

Die physiologische Wirkung der Höllensteinlösungen auf die Circulation hat Rosenstein [1]) unter Rossbach [2]) studirt. Nach dieser Arbeit wirkt der Höllenstein in grösseren Verdünnungen verengend auf die Gefässe der von ihrer Epidermis entblössten Haut, also der Hautgeschwüre, sowie der Gefässe aller Schleimhäute und Schleimhautgeschwüre. Beobachtungen am Froschmesenterium ergaben, dass die gefässverengende Wirkung viel stärker ist als selbst die des Bleiessigs, gleichmässig Arterien, Venen und Capillaren trifft und in dem ergriffenen Gefässgebiet eine Verlangsamung, ja sogar einen vollständigen Stillstand der Circulation zu Wege bringt. Die Verengerung der Gefässe tritt sehr rasch, 15—20 Secunden nach Application der Lösung ein, ohne dass vorher oder nachher eine Erweiterung einträte; sie ist nicht reflectorisch, etwa durch reflectorische Reizung des vasomotorischen Centrums bedingt, sondern Folge einer Localwirkung (auf die Gefässnerven?). Die maximale Einengung des Blutstroms beträgt die Hälfte des ursprünglichen Durchmessers. Diese an Kalt- und Warmblütern und auch an Menschen stets zu beobachtende Wirkung träte besonders deutlich an entzündeten Schleimhäuten in die Erscheinung, so dass verdünnte Höllensteinlösungen zu den besten antiphlogistischen Mitteln zu rechnen seien.

Durch Prof. Kobert war Krysiński in die günstige Lage versetzt, Nierenpräparate drei verschiedener Fälle von menschlicher Argyrie untersuchen zu können. Ausserdem standen ihm noch eine menschliche argyrotische Leber und Schnitte aus verschiedenen anderen Organen, welche wie die Leber sich auf denselben Fall von Argyrie bezog, der auch die eine von den drei Nieren geliefert hatte, zur Verfügung.

Wie aus dem oben Angeführten hervorgeht, betrachten alle Forscher, die sich mit Argyrie beschäftigt haben, die schwarzen Körnchen nicht als rein organisch (Melanin), sondern als Silber, und die Meinungsverschiedenheit besteht nur darin, ob sie metallisches, reducirtes Silber oder eine Verbindung desselben sind. So erklärt L. Lewin sie in seinen „Nebenwirkungen“ noch 1893 als durch Reduction von Argentum nitricum entstandenes metallisches Silber, obwohl er das Wort metallisch nicht gerade ausspricht. Frommann hingegen, der am eingehendsten die Frage studirt hat, ist zu dem Schlusse gelangt, dass die Körnchen aus einer organischen Silberverbindung

---

[1]) Rosenstirn, Rosenbach's pharmakol. Untersuchungen Bd. 1.
[2]) Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre von Nothnagel u. Rossbach. Berlin 1880, p. 123.

(Silberalbuminat) bestehen. Zu diesem Schlusse gelangte Frommann durch folgende, zum Theil schon erwähnte Untersuchungen:

1) Die Körnchen sind in verdünnten und concentrirten Alkalien und in Essigsäure unlöslich.
2) Im Ammoniak, welches, wie bekannt, Chlorsilber mit Leichtigkeit löst, sind sie ebenfalls ganz unlöslich.
3) In verdünnter Salpetersäure sind die Körnchen ebenfalls unlöslich, werden durch ganz concentrirte aber, wenn auch langsam, farblos. In Cyankaliumlösung lösen sie sich mit der grössten Leichtigkeit auf.
4) Die durch concentrirte Salpetersäure farblos gemachten Körnchen werden nach Zusatz von Schwefelammonium momentan schwarz gefärbt. Den ganzen Vorgang kann man unter dem Mikroskop verfolgen.
5) Wenn man zur chemischen Untersuchung grössere Leberstücke zur Entfernung der Fette, Extractivstoffe etc. im Alkohol auskocht, nach Filtration den Rückstand im Wasserbade trocknet und mit Salpetersäure oxydirt, so zeigt das saure Filtrat keine Spur von Silber; nach Verbrennung des Filterrückstandes, Auflösung desselben in Salpetersäure kann dagegen das Silber auf die gewöhnliche Weise in der Lösung als Chlorsilber abgeschieden und gewogen werden.

Diese letzte Probe, sowie die mikroskopisch angestellten Reactionen mit Salpetersäure und Schwefelammonium sind für Krysiński wie auch für mich ein unwiderleglicher Beweis dafür, dass in dem Frommann'schen Falle die schwarzen Körnchen nicht aus reducirtem, metallischem Silber bestanden, welches unbedingt in die Salpetersäurelösung hätte übergehen müssen. Die Löslichkeit in Cyankalium scheint hier ebenfalls zu beweisen, dass die Körnchen aus einer organischen Silberverbindung bestanden, da nichts darüber bekannt ist, dass Cyankalium auch metallisches Silber leicht aufzulösen im Stande wäre.

Die Untersuchung der Organe, die Krysiński zur Verfügung standen, bestätigte in jeder Beziehung die von Frommann gemachten Angaben. Es gelang also z. B. nicht, durch Anwendung reiner verdünnter Salpetersäure die Körnchen zu entfärben, während bei Anwendung einer starken, rauchenden Salpetersäure die Entfärbung verhältnissmässig leicht vor sich ging. Bei der mikroskopischen Verfolgung dieses Entfärbungsprocesses bemerkte Krysiński, wenn er einen etwas grösseren, dichten Körperchenhaufen fixirte, dass zuerst die bis dahin deutlich begrenzbaren Körnchen ihre Contouren verlieren und die Stelle eine tiefbraune, verschwommene Färbung annimmt. Diese verschwommene Färbung wird nach und nach lichter, mehr gelblich, bis sie endlich gänzlich verschwindet. Wenn während der Beobachtung ein Tropfen Schwefelwasserstoffwasser unter das Deckglas zufliessen gelassen wird, sieht man die Körnchen eine braunschwarze Farbe fast momentan annehmen, welche sich jedoch ganz deutlich von der ursprünglichen grauschwarzen unterscheidet. Aus dieser Untersuchung glaubt Krysiński schliessen zu können, dass nicht nur in dem Frommann'schen und und seinen drei Fällen die schwarzen Körnchen aus einer organischen Silberverbindung bestehen, sondern dass auch in allen Fällen, in welchen nach Darreichung von Silberpräparaten eine

schwarze Verfärbung der Organe erfolgt, dieselbe auf der Ablagerung einer ähnlichen, vielleicht sogar damit identischen Verbindung beruht.

Was die Gesetzmässigkeit der Silberablagerung in den Organen einer Thierspecies anbetrifft, so führt der Vergleich der drei ausführlich mitgetheilten Fälle zu der Ueberzeugung, dass, wenigstens beim Menschen, die Gesetzmässigkeit keine absolute ist und von individuellen Verschiedenheiten des Subjectes abhängt, dass also die Deductionen Riemer's, der aus einem Falle auf alle schliessen wollte, unbegründet sind. Einen ganz ausgezeichneten Beleg dafür ergab die Untersuchung der drei Nieren von Krysiński. Obgleich in jeder die Ablagerung in den Kapseln und um die gestreckten Harncanäle hauptsächlich erfolgt war, war dennoch die Vertheilung in jeder eine andere.

In der ersten sind sämmtliche Glomeruli mit dem Silberniederschlag ausgefüllt und die gestreckten Canälchen gegen die Papille zunehmend mit ähnlichen Körnchen besetzt. Bei genauerer Untersuchung auf sehr feinen Schnitten zeigte sich, dass die Körnchenablagerung in den Glomerulis nur in den arteriellen Schlingen erfolgte. Die Schlingen selbst waren je nach dem Glomerulus mehr oder weniger mit den Körnchen übersäet. Die Ablagerung erfolgte hier in der ganzen Dicke der arteriellen Wand, ohne das Lumen gänzlich auszufüllen. Auf den dünnen Schnitten ereignete es sich sehr häufig, dass eine von den Arteriolen der Schlinge im Querschnitte getroffen wurde. Auf einer solchen kann man sehr leicht ausmessen, dass der äussere Durchmesser des kleinen Gefässes sammt der Körnchenablagerung etwa 17 μ, der innere (das Lumen) etwa 15 μ beträgt und dass also die Dicke der ganzen Wandeinlagerung 1 μ im Durchschnitt beträgt. Weder auf der äusseren, noch auf der inneren Seite der Ablagerung lässt sich eine Spur einer Membran, eines Epithels oder einer sonstigen morphotischen Abgrenzung erkennen. Vielmehr scheint das hyaline Gefässhäutchen von beiden Seiten gleichmässig stark von den Körnchen besetzt zu sein. Auf den gefärbten Präparaten sieht man in den Glomerulis manchmal zwischen den Schlingen, manchmal durch einen Querschnitt eines Gefässchens gut gefärbte, rundlich ovale Kerne liegen, und nicht selten lässt sich auch der ganze, den Kernen gehörende Zellleib begrenzen. Die Zellen sind polygonal, unterscheiden sich von denen der Harncanäle und scheinen der inneren Kapsel anzugehören. Der Raum zwischen dem Glomerulus und der äusseren Kapsel und das Epithel der letzteren scheint von jeder Körncheneinlagerung frei zu sein, obgleich auf wenigen Stellen sich auf dem Epithel der äusseren Kapsel eine braune Verfärbung und einzelne Körnchen wahrnehmen liessen. Auf dieser Niere lässt sich auf das schönste die Theilung des Vas afferens in die 4—5 Zweige, von denen jeder in einen Schlingenhaufen zerfällt, demonstriren. Auf einem Schnitte aus dieser Niere hat Krysiński auch solche Glomeruli angetroffen, in denen das Vas afferens und sogar auch das Vas efferens mit Körnchen besetzt war. Dieser Befund muss ausdrücklich hervorgehoben werden, weil er in keinem Berichte erwähnt ist und in vielen ganz ausdrücklich betont wird, dass die zu- und abführenden Gefässe ausnahmslos von jeder Einlagerung frei sind. Der weitere Befund in dieser Niere stimmt im Wesentlichen mit dem Frommann'schen überein, nur dass die Einlagerung unvergleichlich geringer ist als die, welche Frommann beschrieben und abgebildet hat. Auch in diesem Punkte noch besteht eine Differenz, dass die Körnchen auch zwischen den gewundenen Canälchen, wenn auch hier sehr spärlich, vorkommen, und dass die Zunahme gegen die Papille nur langsam geschieht.

Bei der zweiten Niere, die dem Fall angehört, von dem die erwähnten anderen Organe herrühren, war der Befund ein ganz anderer. Hier ist die Körnchenanhäufung in dem papillären Theil so überaus gross, dass makroskopisch der ganze Theil schwarz erscheint. Bei schwachen Vergrösserungen, etwa Syst. 2, Oc. 3 Hartnack sieht man in dem genannten Theile dicke, schwarze, unregelmässig ausgebuchtete, nahe an einander liegende Stränge, von denen zahlreiche dünnere Zweige abgehen. Dieser Befund erinnert ganz lebhaft an gut mit schwarzer Masse injicirte Lymphgefässe. Gegen die Rinde zu verschwinden die beschriebenen Stränge ziemlich schnell und die Glomeruli erscheinen wieder reichlich mit Körnchen ausgefüllt, und zwar so reichlich, dass man keinen freien Raum zwischen der Gefässverknäulung und der äusseren Kapsel wahrnehmen kann. Bei starken Vergrösserungen lässt

sich leicht constatiren, dass die im Mark liegenden, oben beschriebenen schwarzen Stränge aus einzelnen Körnchen bestehen. Dass ausser den abgehenden dünneren Zweigen das ganze Gesichtsfeld mit feinen Körnchen übersäet ist, dass gegen die Rinde zu die Körnchen hauptsächlich in ein Maschenwerk von zierlichen Ringen angeordnet sind, die die Querschnitte der Harncanälchen umrahmen, und dass endlich die einzelnen Körnchen bis unmittelbar zu den Glomerulis ziehen. Leider war diese Niere, wie die anderen Organe aus diesem Fall, so stark verändert, dass sie die Kernfärbung gänzlich eingebüsst hatte, in ihrer Structur fast homogen und undeutlich geworden war und auf diese Weise jede genauere Untersuchung unmöglich machte. Die von Riemer urgirte Ablagerung um die Henle'schen Schleifen ist in diesem Falle nicht zu constatiren. Mit Sicherheit kann man wenigstens behaupten, dass etwa gleichmässig dicke, auf- und absteigende, in einander übergehende Einlagerungsstränge, welche den Henle'schen Streifen entsprechen könnten, nicht vorhanden sind.

Bei der dritten Niere ist die Silberablagerung, im Vergleich zu den zwei ersten, minimal zu nennen. Hier sind die meisten Glomeruli ganz frei und die übrigen nur weniger oder mehr mit Körnchen besetzt. Auch in dieser Niere, wie in den zwei übrigen, finden sich einzelne zertreute Körnchen zwischen den Harncanälchen, und es scheint, dass die Einlagerung gegen die Papille zu nicht stärker wird.

Der Befund in der von Krysiński untersuchten Leber war im Wesentlichen derselbe, wenn auch quantitativ viel stärker, als der von Frommann abgebildete. Die Ablagerung erfolgte hauptsächlich in die Wände der Pfortadervenen und der centralen Gefässe und war an den Verzweigungsstellen am stärksten ausgesprochen. Manche Gefässe, wie es die Querschnitte lehren, sind durch die Körncheneinlagerung vollständig obliterirt, andere mehr oder weniger verengt, und noch andere scheinen das normale Lumen behalten zu haben. Die Körnchenablagerung erstreckt sich meistens auf beide Seiten der Gefässwände, ist aber bald auf der einen und bald auf der anderen stärker ausgesprochen. Die Wände selbst sind von Körnchen ganz durchsetzt. Bei dieser enormen Einlagerung sind jedoch manche venöse und viele arterielle Gefässe von jeder Einlagerung frei. Die Einlagerung um die Gallengänge ist bei Weitem nicht so stark. Analog dem Befunde Huet's lassen sich in diesem Falle die Capillaren ganz leicht verfolgen, so dass zwischen den interlobulären und centralen Venen eine, wenn auch schwache Verbindung der Einlagerung besteht, wodurch sich dieser Fall von denen Frommann's, Riemer's und Weichselbaum's unterscheidet.

Was die Frage anlangt, welche Folgen für den Organismus die Ablagerung dieser Körnchen haben kann, so können wir uns ganz kurz fassen, weil die Beschreibung des Befundes von Krysiński eine ganz unzweideutige Antwort giebt. Wenn zum normalen Stoffwechsel eine normale Circulation unbedingt nöthig ist und diese nur in normalen Gefässen vor sich gehen kann, so scheint es klar, dass eine so enorme Gefässveränderung, wie sie bei der Argyrie vorkommt, nicht belanglos bleiben kann. Da, wo die wichtigsten secretorischen Apparate, wie die Glomeruli der Niere, schwer verändert, ja geradezu vernichtet sind, wo die Pfortaderzweige und die Lebervenen ihre Structur und Beschaffenheit theilweise gänzlich verloren haben, da ist es doch unmöglich von annähernd normalen Lebensbedingungen zu sprechen, und deswegen erscheint die Auffassung Charcot's und Jacobi's, die den ganzen Nachtheil der Silberbehandlung in einer Hautverfärbung, in dem Verlust des schönen Teints erblicken, ganz unbegreiflich. Wir müssen vielmehr mit Krysiński den Satz aufstellen, dass die längere Darreichung der Silberpräparate für den Organismus höchst verderblich ist. Wie Luria noch 1884 eine besondere Monographie zum Zweck der Empfehlung der Subcutanapplication von Silber schreiben konnte, ist mir unverständlich.

Für die Beantwortung der Frage, in welcher Zeit nach der Aufnahme von Höllenstein das Silber in den Organen abgelagert wird,

fand Krysiński keine Anhaltspunkte in der Literatur vor; es ist ihm aber gelungen, durch ein sehr einfaches Experiment solche Anhaltspunkte zu gewinnen. Bei Ratten, die durch zwei eben tödtliche subcutane Injectionen von Arg. nitr. binnen zwei Tagen umgebracht wurden, liess sich mikroskopisch zunächst keine Spur einer Körnchenablagerung in den Organen nachweisen. Wurden jedoch die Schnitte mit Salzsäure angesäuert und der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt, so traten namentlich im Knochenmarke und in der Leber hie und da zerstreute schwarze Körnchen auf, die ebenso in den Pfortaderästen wie in den Capillaren lagen. Da dieselben nach Zusatz von Cyankaliumlösung verschwanden, müssen sie als aus einer Silberverbindung bestehend angesprochen werden. Damit ist bewiesen, dass die Ablagerung in der kürzesten Zeit erfolgt.

Was endlich die Frage anbetrifft, auf welche Weise die Resorption, die Verbreitung und die Ablagerung des Silbers im Organismus erfolgt, so hat Krysiński keine directe Antwort erlangt, ja er sieht auch keinen Weg, der zur Lösung dieser Frage führen könnte. Unstreitig scheint ihm nur, dass das Silber nicht durch die Lymph-, sondern durch die Blutgefässe befördert wird, und dort, wo es sich in schwarzen Körnchen befindet, als organische Verbindung vorhanden ist. Am wahrscheinlichsten erscheint ihm die Frommann'sche Annahme, dass das Silber, wenn es in anorganischer Verbindung, ja selbst wenn es im metallischen Zustande (die Silbercanüle von Cl. Bernard's Fistelhunden) beigebracht wird, in ein lösliches Albuminat übergeht, in diesem Zustande, bei der inneren Darreichung, die Darmzotten passirt, in den venösen Blutstrom gelangt und bei der Transsudation durch die Gefässwände oder Imbibition in dieselben, in die unlösliche Verbindung übergeht.

II. Eigene Untersuchungen.

Die Aufgabe, welche ich mir bei Ausführung meiner Untersuchungen gestellt habe, bestand in der näheren Prüfung der Ausscheidungsverhältnisse des in nicht ätzender Form eingeführten Silbers aus dem Organismus auf dem Wege der chemischen Analyse und der Mikrochemie; es war zu hoffen, dass die mikrochemischen Untersuchungen eventuell auch zur Klärung der Argyriefrage vielleicht etwas beitragen könnten. Aeusserer Umstände halber war ich leider nicht im Stande, das Vorgenommene in der Weise und Ausführlichkeit zu bearbeiten, wie es anfangs beabsichtigt worden war. Nichtsdestoweniger gelang es, einige Thatsachen festzustellen, deren Beschreibung nicht ohne Interesse sein wird.

Bei pharmakologischen Untersuchungen über das Silber kommt auf die Wahl des anzuwendenden Präparates sehr viel an. Sämmtliche in Wasser löslichen Präparate, die mit Chlorverbindungen Chlorsilberniederschläge erzeugen, können zu Injectionen im Blutgefässsystem selbstverständlich nicht gebraucht werden. Unter den anorganischen Silberverbindungen, welche diese Eigenschaft nicht besitzen, ist das

Argentum subsulfurosum zu erwähnen. Dieses Präparat wurde schon von vielen Autoren wie Ch. Rouget[1]), J. Jacobi, Gaethgens und soeben wieder von W. Cohnstein[2]) behufs experimenteller Untersuchungen mehrfach angewandt und als sehr brauchbar empfohlen. Nach einigen Versuchen aber, die ich mit dem Argentum subsulfurosum vorgenommen habe, musste ich von seiner weiteren Anwendung Abstand nehmen. Diese Silberverbindung hat einen Uebelstand: sie ist bei Application direct ins Blut zu giftig, so dass man den Thieren nur sehr kleine Dosen intravenös beibringen kann, was bei Prüfung über die Ausscheidungswege des Silbers besonders unangenehm zur Geltung kommt. Es wurde der Versuch gemacht, eine andere Silberverbindung ausfindig zu machen, die, die günstigen Eigenschaften des Argentum subsulfurosum besitzend, doch nicht so giftig wirke. Der leitende Gedanke beim Herstellen einer solchen Verbindung war der, dass durch Hineinbringen des Silbermoleküls in ein mehr oder weniger complicirtes organisches Atomcomplex der metallische Charakter und zu gleicher Zeit auch die giftigen Eigenschaften des Silbers sich vielleicht mildern lassen. Zunächst wurden die Natrondoppelsalze der organischen Säuren in Betracht gezogen. Ohne besondere Schwierigkeiten liess sich z. B. lösliches neutrales weinsaures Natronsilber als Doppelsalz bereiten; es stellte sich aber leider bald heraus, dass dieses nicht nur bei Anwesenheit von gesättigter, sondern auch von physiologischer Kochsalzlösung zu Chlorsilberbildung führt. Viele andere analoge Silberverbindungen, die ich hier nicht aufzählen will, hatten dieselbe Eigenschaft. Auf Prof. Kobert's Vorschlag machte ich den Versuch, ein glycyrrhizinsaures Silberdoppelsalz darzustellen, was auch gleich zum Ziele führte. Wir gingen vom glycyrrhizinsauren Ammon aus. Das gereinigte Ammonsalz der Glycyrrhizinsäure wird in Wasser aufgelöst und mit Schwefelsäure versetzt, wodurch sich die in Schwefelsäure unlösliche freie Glycyrrhizinsäure abspaltet und als voluminöser Niederschlag zum Boden sinkt. Der Niederschlag wird filtrirt, der Filterrückstand genügend mit Wasser ausgewaschen und dann in Natronlauge aufgelöst. Hierbei kommt sehr viel darauf an, dass man möglichst viel saures glycyrrhizinsaures Natron bekommt, da lediglich dieses bei der späteren Bereitung des Silberdoppelsalzes in Frage kommt. Im sauren glycyrrhizinsauren Natron wird nun frisch gefälltes Silberoxyd unter leichtem Erwärmen gelöst, es entsteht dabei glycyrrhizinsaures Silberoxydnatron, dessen Lösung eine tief schwarzbraune Flüssigkeit von ziemlich dicklicher Consistenz darstellt. Die Lösung dieses Doppelsalzes reagirt schwach alkalisch; durch Hinzufügen von Schwefelammon entsteht ein reichlicher schwarzer Niederschlag. Gesättigte Kochsalzlösung bewirkt eine kaum wahrnehmbare Opalescenz, physiologische Kochsalzlösung dagegen keine Veränderungen. Eine schädliche Einwirkung dieses Doppelsalzes (Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico) auf Blut ist nicht zu constatiren. Um mich in Anbetracht des von Bogoslowsky[3]) beschriebenen deletären Einflusses der Silberverbin-

---

[1]) Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873, juillet, p. 333.
[2]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **30**, 1892, p. 129.
[3]) Virchow's Arch. Bd. **46**, 1869, p. 409—436.

dungen auf Blut vorsichtiger auszudrücken, will ich nur sagen, dass grobe Veränderungen des Blutes durch Einwirken unseres Präparates jedenfalls nicht zu Stande gebracht werden: es bewirkt letzteres weder eine Gerinnung des Blutserums, noch irgend welche Farbenveränderungen in Hämoglobinlösungen ins Braune hin; auch das von Krysiński beschriebene Blasswerden der Blutkörperchen findet nicht statt. Der Gehalt des Präparates an Silber wurde gewichtsanalytisch bestimmt nach vorheriger Reduction zu metallischem Silber.

Zuerst kam es darauf an, festzustellen, ob das Präparat auch wirklich weniger giftig als das Argentum subsulfurosum ist. Vergleichende Versuche mit intravenösen Vergiftungen an Katzen ergaben nun in der That verschiedene tödtliche Dosen für das Silber, je nachdem man letzteres in Form des Argentum subsulfurosum oder als glycyrrhizinsaures Doppelsalz anwendet: während im ersteren Falle schon 16 mg Ag pro Kilo Körpergewicht tödtlich wirken, müssen im zweiten Falle, um dasselbe zu erzielen, 28 mg genommen werden. Auch an Fröschen ist der Unterschied in der Wirkung beider Silberverbindungen bei subcutaner Application sehr deutlich: 1 ccm einer Lösung des unterschwefligsauren Silbers (enthaltend 10 mg Ag) tödtet Frösche binnen 12 Stunden, während nach einer Einspritzung von 1 ccm einer Auflösung von Argentum glycyrrhizinicum [1]), enthaltend 13 mg Ag, Frösche noch 4—5 Tage leben.

Die Untersuchung begann an Fröschen. Frösche wurden mit den angegebenen Dosen beider Präparate vergiftet, nach Verlauf einiger Zeit tief curaresirt und das Gefässsystem mit einer 2,5%igen Zuckerlösung vom Herzen aus durchgespült. Nun wurde versucht, verschiedene Organe mit Schwefelwasserstoff in mit Schwefelsäure angesäuerter Lösung behufs einer makrochemischen Reaction zu behandeln. Eine solche trat aber kein einziges Mal weder nach Application von Arg. glycyrrhizinicum noch nach Arg. subsulfurosum ein, so oft ich den Versuch auch wiederholte. Dieses negative Resultat könnte man durch zweierlei Annahmen erklären. Entweder scheidet sich das Silber sehr rasch aus dem Organismus des Frosches ab, so dass der nachbleibende Rest zu gering für eine deutliche makrochemische Reaction ist, oder das Silber geht im Froschkörper eine Verbindung ein, die sich zum Nachweise mit Schwefelwasserstoff nicht eignet. Der Harn der Frösche wurde immer mit negativem Resultate auf Silber untersucht.

Irgend welche spontanen Verfärbungen der Organe des Froschkörpers waren ebenfalls nicht zu bemerken. Auffallend war es nur, dass diejenigen Frösche, die mit Argentum glycyrrhizinicum behandelt waren, fast regelmässig dunkle Verfärbung der Zunge erblicken liessen. Diese Verfärbung trat zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung auf und schwand später vollständig. Was die Form dieser Pigmentirung, die ja möglicherweise eine besondere Art einer Zungenargyrie beim Frosche darstellt, anbetrifft, so war theilweise die ganze Zunge dunkelbraun verfärbt, theilweise bemerkte man schwarze Stränge, die von der Zungenwurzel zum Zungenrande hinzogen. Ueber die Bedeutung dieser Verfärbungen liess sich nichts Sicheres sagen. Nichts-

[1]) Den Zusatz cum Natro glycyrrhizinico lasse ich als selbstverständlich weg.

destoweniger war die Beobachtung der Schwarzfärbung der Zunge sehr werthvoll, wie sich aus dem Weiteren ergeben wird.

Bei Gelegenheit des Aufsuchens der makrochemischen Reaction an den Organen eines mit Argentum glycyrrhizinicum vergifteten Frosches bemerkte ich, als ich den Verdauungscanal der Länge nach aufschnitt, im Enddarm einen ziemlich voluminösen dunklen Kothballen, der mir etwas ungewöhnlich erschien: es war eigentlich kein richtiger Froschkothballen, sondern vielmehr eine voluminöse zähe, schleimige Masse, von dunkelbrauner Farbe, welche letztere sehr ähnlich der Farbe des gelösten Argentum glycyrrhizinicum aussah. Selbstverständlich forderte die bemerkte Aehnlichkeit dazu auf, dem Kothballen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Der dunkelbraune Klumpen wurde in ein Reagensglas hineingethan und mit Wasser vermischt, wobei letzteres sofort eine theeaufgussartige Farbe annahm. Schwefelammonium bewirkte in der Auflösung des Kothballens keinen deutlichen Niederschlag, wohl aber bildete sich an der Grenze beider Flüssigkeiten, wenn sie vorsichtig über einander geschichtet wurden, ein schwarzer Ring, der nach Umschütteln der Mischung schwand. Es wurden neue Versuche mit subcutaner Injection von Argentum glycyrrhizinicum an Fröschen (13 mg Ag pro Frosch) angestellt, und immer konnte man am zweiten Tage nach der Injection im Enddarm Kothmassen von den geschilderten Eigenschaften finden. Auch die vom Frosch entleerten Kothmassen hatten die Farbe des glycyrrhizinsauren Natronsilbers; befand sich im Teller, in welchem die Frösche unter der Glocke placirt waren, etwas Wasser, so nahm letzteres immer eine braune Farbe an. Dieser Farbenwechsel des Froschtellerwassers war schon nach den ersten Versuchen zu sehen, nur wurde ihm von mir anfänglich eine falsche Deutung gegeben: ich glaubte, dass das Springen und Herumwälzen des Thieres in der Glocke nach der Injection möglicherweise den Austritt etwa eines Tropfens der eingespritzten Lösung aus der Einstichstelle hätte bewirkt haben können und dass auf diese Weise das Wasser verfärbt worden wäre. Allmählig wurde es jedoch mir klar, dass nicht das Ausfliessen der ursprünglich eingespritzten Lösung die Färbung des Wassers erzeugte, sondern dass der Austritt von Fäkalmassen aus der Froschkloake sie zu Stande brachte. Die anfängliche falsche Deutung der Erscheinung spricht aber zur Genüge für die Farbenähnlichkeit der Kothlösung mit einer schwachen Lösung von Argentum glycyrrhizinicum. Um sich aber endgültig zu überzeugen, ob im Kothe der vergifteten Frösche sich Silber vorfindet, wurden die braunen Massen des Darminhaltes gesammelt, verkohlt, verascht und in der Asche das Silber qualitativ analysirt. Die Asche wurde zu diesem Zwecke mit etwas Königswasser gekocht, zur Trockne eingedampft und die schliesslich verbleibende Masse mit einer Ammoniumcarbonatlösung digerirt und schliesslich filtrirt. Zum Nachweise des Silbers im Filtrate pflegten wir Salpetersäure im Ueberschusse hinzuzufügen, wobei sich bei Silberanwesenheit eine weisse Trübung oder ein käsiger Niederschlag (Chlorsilber) ausscheidet; mit dem Niederschlage lassen sich nun weitere Proben anstellen: mit Schwefelwasserstoff, verdünnten Säuren, CNK etc. Das war für uns der gewöhnliche Modus des Silbernachweises in allen Fällen, wo ein solcher in Frage kam. Was speciell die braunen Kothmassen im Froschdarm nach Vergiftung

mit glycyrrhizinsaurem Silber anbetrifft, so gelang es, in diesen immer Silber in der beschriebenen Weise nachzuweisen. Untersuchte ich aber die ausgewaschenen Wandungen des Magendarmcanales, deren Blutgefässe vorher mit 2%iger Rohrzuckerlösung durchgespült waren, so bekam ich stets negative Resultate: die Magendarmwand enthält also kein Silber. Aus dem Angeführten geht unzweifelhaft hervor, dass der Frosch das ihm in Form von Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico subcutan injicirte Silber in das Darmlumen hinein durch einen Secretionsact ab- und dann durch den Anus wieder nach aussen ausscheidet.

Es fragte sich nun, ob die ausgeschiedenen braunen Massen die eingespritzte Verbindung in unveränderter Form repräsentiren, oder ob etwa die Säurecomponente beim Passiren des Froschkörpers eine Aenderung erfahren hat. Von vornherein musste ich die letztere Annahme für wahrscheinlicher erklären. Zu gleicher Zeit mit mir arbeitete nämlich in unserem Laboratorium mein Commilitone W. Bülow[1]) über die Wirkungen der Radix Ononidis. Seine Versuche, die er an Fröschen mit Natrium glycyrrhizinicum anstellte, lehrten, dass nach subcutaner Injection dieser Verbindung im Froschharne regelmässig Glycyrrhizin in verhältnissmässig grossen Quantitäten auftritt. Was die Ausscheidung des Silbers durch den Harn anbetrifft, so sind die Meinungen der Autoren hierüber getheilt. Aelteren von uns oben besprochenen Angaben zufolge findet man das Silber immer im Harne der mit Silber vergifteten Thiere wieder, während Orfila jun. und Jacobi auch nach protrahirter subcutaner Vergiftung niemals Silber im Harne constatiren konnten. Mir gelang es bei meinen Fröschen ebenfalls niemals, Silber im Harne nachzuweisen. Wir kommen somit zu dem wichtigen Schlusse, dass bei Fröschen nach subcutaner Einverleibung von glycyrrhizinsaurem Silber die Ausscheidung des Metalles nicht durch den Harn erfolgt, sondern durch den Darm. Wir wissen ja, dass auch andere Schwermetalle wenn nicht ausschliesslich so doch hauptsächlich durch den Darm nach dem Blute ausgeschieden werden, wie z. B. Mangan und Eisen.

Wenn aber das Silber beim Frosch durch den Anus ausgeschieden wird, während das glycyrrhizinsaure Natron nach Bülow durch den Harn den Körper verlässt, so bekommt die Frage nach der Natur der im Froschdarme sich befindenden Verbindung ein besonderes Interesse, denn es handelt sich hier um zwei Möglichkeiten: entweder wird das Argentum glycyrrhizinicum im Körper gespalten, wobei die beiden Componenten verschiedene Wege zur Ausscheidung einschlagen, oder aber es kommt dem Silber die Eigenschaft zu, die Glycyrrhizinsäure von ihrem gewöhnlichen Wege abzulenken, um mit ihr gemeinschaftlich in den Darm zu treten. Herr Bülow hat die Harnprüfung der mit Argentum glycyrrhizinicum vergifteten Frösche auf Glycyrrhizinsäure liebenswürdig übernommen; die Säure fehlte regelmässig im fraglichen Harne: um eine Spaltung des einverleibten Präparates im Organismus handelt es sich also sicher nicht. Die Untersuchung des braunen Darminhaltes auf Glycyrrhizinverbindungen musste nun natür-

[1]) W. Bülow, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der Radix Ononidis. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

lich ebenfalls vorgenommen werden. Herr Bülow, welcher dieselbe ausführte, indem er die freie Säure abschied, auswusch und in das Ammonsalz überführte, erklärte, dass in dem Kothe ohne Zweifel ein Salz der Glycyrrhizinsäure enthalten ist, welches chemisch und physicalisch sich ganz so verhält, wie glycyrrhizinsaure Alkalien; im Geschmacke wich es jedoch ab, denn es fehlte ihm die Süssigkeit, welche für glycyrrhizinsaure Alkalien characteristisch ist. Wodurch diese kleine Abweichung bedingt ist, ist mir nicht bekannt; jedenfalls fühle ich mich berechtigt, zu behaupten, dass das glycyrrhizinsaure Doppelsalz des Silbers nach subcutaner Einspritzung bei Fröschen unverändert durch den Darm ausgeschieden wird. Man kann es hier ohne chemische Hülfsmittel schon mit blossen Augen an der Farbe und Consistenz erkennen. Die Wahl unseres Präparates war somit eine recht glückliche. Die braune Farbe der Silberausscheidungen durfte als eine untrügliche Richtschnur betrachtet werden, an der sich haltend man immer weiter zur Lösung der Ausscheidungsfrage schreiten konnte. Es braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden, dass nichtsdestoweniger eine genauere Untersuchung der braunen Massen nie unterlassen wurde.

Das subcutan einverleibte Silber wird also beim Frosch durch den Anus ausgeschieden. In der Magendarmwandasche konnte ich jedoch kein Silber finden, eine Thatsache, die gegen die Ausscheidung durch die Magendarmwandungen sprach und an die Leber als Ausscheidungsort denken liess, um so mehr, als die Froschleber, auch wenn sie mit Zuckerlösung ausgespült worden war, nach subcutaner Injection von Argentum glycyrrhizinicum stets Silber enthielt. Klar war jedenfalls, dass es im Verdauungscanale Theile geben muss, durch deren Thätigkeit die braune Silberverbindung abgesondert wird. Um diese Theile differenziren zu können, versuchte ich, den Verdauungscanal in verschiedener Höhe zu unterbinden, um schliesslich diejenige Stelle zu bestimmen, deren Ligirung der braunen Masse den Weg zum Anus nicht mehr abschneidet: zwischen dieser Ligatur und der nächst unten liegenden musste dann vermuthlich der das Silber absondernde Theil zu suchen sein. Die Frösche wurden zu diesem Behufe unter Chloroformnarkose laparotomirt, der grade gewünschte Theil durch die Bauchwunde hervorgezogen und durch eine Ligatur geschlossen. Die Operation wird ausgezeichnet vertragen, und nach einiger Uebung gelingt es ohne die geringste Asepsis alle Thiere am Leben zu erhalten. Es empfiehlt sich, den Bauchschnitt möglichst klein zu machen (ungefähr 1 cm) und denselben nicht in der Mittellinie, da hier die ziemlich stark blutende Vena azygos liegt, sondern etwa in der Axillarlinie entsprechend der Lage des Magens zu führen; sollen die untersten Theile des Darmes unterbunden werden, muss man selbstverständlich den Schnitt etwas tiefer anlegen. Als eine sehr unangenehme Complication während der Operation muss eine sehr ausgiebige Thätigkeit der Bauchpresse, die beim Frosch auch in tiefster Narkose beim Berühren der Eingeweide aufzutreten pflegt, bezeichnet werden. Durch die Wunde des Abdomens stülpen sich dann die inneren Organe sehr rasch eins nach dem anderen hervor, Magen, Darm, Leber, sogar eine Lunge. Es ist deshalb sehr zweckmässig, wenn man die Operation damit beginnt, dass man zuerst durch die Haut

an der angegebenen Stelle zwei Fäden hindurchzieht und nun zwischen diesen die Haut durchschneidet; in derselben Weise werden weiter zwei Fäden durch Muskelschicht und Peritoneum durchgezogen und danach diese Schichten durchtrennt. Macht nun der Frosch Pressbewegungen, so zieht man rasch die Fäden an, wodurch das Klaffen der Wunde aufhört und die verletzte Stelle von den Eingeweiden abgehoben wird; auf diese Weise ist die Möglichkeit einer Hervorstülpung innerer Organe beseitigt. Die vier Fäden werden später als Nähte angewandt.

Ein Frosch, dem ich in dieser Weise eine Dünndarmschlinge unterbunden hatte, wurde einige Tage nach der Operation mit Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag) subcutan vergiftet. Braune Kothmassen wurden von ihm nicht entleert. Nach 2 Tagen wird der Frosch getödtet und secirt. Unterhalb der Ligatur ist der Darm leer; dagegen ist der unmittelbar oberhalb der Ligatur liegende Theil ausgedehnt und von einer braunen Masse ausgefüllt. Letztere wird verascht, in der Asche Silber nachgewiesen. Ich ging in derselben Weise weiter; immer höher wurden die Ligaturen angelegt und immer lag die die Silberanwesenheit verratende Flüssigkeit oberhalb der Ligatur, wobei das Resultat sich ganz gleich blieb, ob ich die Ligatur oberhalb oder unterhalb des Ductus choledochus anbrachte: es war also weder der Darm, noch die Leber, die das Argentum glycyrrhizinicum ausschieden. Auf diese Weise gelangte ich bis an den Magen, ja schliesslich wurde der Oesophagus möglichst hoch per laparotomiam ligirt. An einem Abend wurden drei so präparirte Frösche mit Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag pro Frosch) subcutan vergiftet und das immerhin sehr viel Interesse versprechende Resultat abgewartet. Morgens am anderen Tage fanden wir unsere Frösche in einer etwas ungewöhnlichen Situation: alle drei machten fortwährend angestrengte Schluckbewegungen, während ihnen aus dem Mundwinkel eine hellbraune zähe Flüssigkeit heraushing. Durch leichten Druck auf den Hals liess sich eine ähnliche, aber bedeutend dunklere Masse aus dem Munde herauspressen. Die Zunge war wie gewöhnlich braun verfärbt. Die Section lieferte im Magen und Darm keine besonderen Ergebnisse; die Ligatur am Oesophagus sass fest, unterhalb derselben normale Verhältnisse, oberhalb derselben starke braune Beschmutzungen der Schleimhaut. Man konnte sich leicht überzeugen, dass die Luftröhre an der Ausscheidung nicht den geringsten Antheil hatte, denn sie war ganz hell gefärbt und frei von Schleim. Viele in derselben Weise angestellten Versuche ergaben dasselbe Resultat. Aus den angeführten Versuchen ist somit zu schliessen, dass lediglich die Mundschleimhaut des Frosches das Argentum glycyrrhizinicum auszuscheiden fähig ist, und dass letzteres dann weiter durch Schluckbewegungen nach unten befördert wird. Der Darm und seine Anhangsdrüsen, namentlich also die Leber haben an dieser Silberausscheidung gar keinen Antheil oder allerhöchstens die allerobersten Theile des Oesophagus.

Es war nun interessant, die Schluckbewegungen zu beseitigen, um auf diese Weise eventuell eine genauere Differenzirung der secernirenden Theile der Mundhöhle zu ermöglichen. Es wurden zu diesem Zwecke Frösche mit Oesophagusligatur tief curaresirt und darauf mit Silber vergiftet. Jetzt tritt eine andere Erscheinung auf: 12 Stunden

nach der Vergiftung befindet sich in der Mundhöhle keine ausgeschiedene braune Masse vor; beim Auseinanderklappen der Froschzunge aber stellt sich letztere, während das Thier sonst nicht im Mindesten ödematös ist, als ein voluminöser Sack, der prall mit einer schwarzbraunen Masse angefüllt ist, dar. Beim Berühren der Zunge hinterlässt letztere auf dem Finger braune Flecken; es wird also auf Druck etwas vom braunen Inhalt secernirt. Beim Anstechen der Zunge fliesst die Flüssigkeit aus der Stichöffnung heraus, es ist also der grosse Lymphraum der Zunge, der die Flüssigkeit beherbergt. Dass beim curaresirten Frosch die auszuscheidende Verbindung so lange in der Zunge verweilte und nicht in die Mundhöhle gelangte, konnte seine Erklärung in der alle Lebensfunctionen umstimmenden Wirkung des Curare finden. Um aber jeden Einwand betreffs einer durch das Curare möglicherweise bedingte Alteration der gewöhnlichen Ausscheidungsweise beseitigen zu können, wurden Controllversuche angestellt. Zwei Frösche, deren Speiseröhre unterbunden war, wurden in gleicher Weise curaresirt; der eine bekam sodann Natron glycyrrhizinicum, der andere Argentum glycyrrhizinicum cum Natro glycyrrhizinico subcutan. Beide Salzlösungen sehen fast identisch aus. Nach 12 Stunden bietet der Silberfrosch das oben geschilderte Verhältniss, d. h. seine Zunge ist ein schwarzer Sack, während der zweite keine Spur von irgend welcher Verfärbung oder von Oedem der Zunge aufweist.

Auf Grund der angeführten Reihe von Versuchen lässt sich somit Folgendes schliessen: die subcutan injicirte Lösung von Argentum glycyrrhizinicum wird beim Frosch als solche durch die Zunge in die Mundhöhle ausgeschieden; hier wird das Ausgeschiedene verschluckt, passirt den Magendarmcanal und tritt unresorbirt durch den Anus nach aussen.

Diese Schlussfolgerung lässt ihrerseits eine wichtige Thatsache vermuthen, nämlich, dass das per os eingeführte glycyrrhizinsaure Silber vom Magendarmcanal aus, wenigstens beim Frosch, nicht resorbirt wird, denn es ist ja für das Endresultat ganz gleich, ob wir dem Frosch unser Präparat unter die Haut spritzen oder per os eingeben; er verschluckt es ja so wie so und scheidet es dann, ohne dass im Darm die Menge abgenommen hätte, mit dem Kothe in unveränderter Form aus. Wäre das Präparat resorbirbar, dann müsste man einen für das Silber sehr unwahrscheinlichen Circulus vitiosus, wie ein solcher von Lussana und Ivo Novi ohne zwingende Gründe für das Eisen vermuthet wird, annehmen. Die Ausscheidung des subcutan eingespritzten Argentum glycyrrhizinicum durch die Zunge bildet beim Frosch, man kann sagen, die beste Methode der innerlichen Darreichung unseres Präparates, denn führt man Silberlösung durch eine Canüle in den Oesophagus des Frosches, so wird die ganze Masse, wenigstens bei Winterfröschen, die bekanntlich alle Nahrung ausspeien, die man ihnen etwa giebt, sofort durch den Mund herausbefördert, was selbstverständlich den Versuch vereitelt. Ich führte deshalb bei laparotomirten Fröschen das Präparat in verschiedene, durch zwei Ligaturen abgegrenzte Abtheilungen des Magendarmcanales: nie wurde bei dieser Versuchsanordnung die Zunge schwarz, und immer traf ich auch mehrere Tage nach der Operation die schwarze Masse nur zwischen den Ligaturen, was als eine Bestätigung der obigen Vermuthung

anzusehen ist, d. h. das in den Magendarmcanal eingeführte Argentum glycyrrhizinicum wird vom Frosch absolut nicht oder wenigstens so gut wie nicht resorbirt.

Um etwas Genaueres über den Ausscheidungsprocess des Silbers durch die Zunge zu erfahren, wurde die Silber enthaltende Zunge am lebenden curaresirten Frosch mikroskopirt, zu welchem Zwecke sie auf dem Thoma'schen Froschzungentische unter beständiger Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung aufgespannt wurde. Viel liess sich vermittelst dieses Verfahrens nicht feststellen; das gewöhnliche Bild der Froschzunge war nur insoferne verändert, als Alles bräunlich gelb aussah, namentlich alle interstitiellen Räume; die Gefässe repräsentirten sich als dunkle Stränge. Bedeutend mehr Interessantes bot das mikroskopische Bild der durch Anstechen der Zunge gewonnenen Flüssigkeit dar. In der gelben Flüssigkeit befanden sich rothe und namentlich viele weisse Blutkörperchen, die hier aber gelb bis schwarz aussahen. Bei genauerer Betrachtung und starker Vergrösserung konnte man leicht constatiren, dass die dunkel gefärbten Leukocyten eine Menge feiner schwarzer Körnchen in ihrem Leibe enthalten. Dieses Auftreten von schwarzen Körnchen, also kleinen distincten Pigmentkörperchen in zelligen Elementen, brachte das bis jetzt von uns untersuchte Gebiet mit der Argyriefrage etwas näher in Zusammenhang, denn man konnte jetzt in gewissem Sinne von einer Argyrie der weissen Blutkörperchen beim Frosche sprechen, selbstverständlich nur, falls die beobachteten kleinen schwarzen Körnchen sich als Silber resp. als eine Silberverbindung erweisen würden. Unter den mikrochemischen Reactionen, die zur Klärung dieser Frage vorgenommen wurden, trat ausnahmslos eine besonders schön ein: die Entfärbung der Körnchen durch Einwirken von Cyankalium. Bringt man an den Deckgläschenrand einen Tropfen Cyankaliumlösung, so lässt sich der Entfärbungsprocess der schwarzen Punkte sehr leicht verfolgen, sie werden immer heller und schliesslich hellgrau. Beachtenswerth ist es, dass eine Lösung von Argentum glycyrrhizinicum von corpusculären Elementen selbstverständlich frei ist und durch CNK seine Farbe nicht ändert, so dass die Körnchen jedenfalls eine von unserem Präparate verschiedene schwarz aussehende Silberverbindung enthalten, deren Natur ebenso schwer festzustellen ist wie die Natur der Pigmentirungen bei der Argyrie des Menschen. Jedenfalls aber glaube ich durch meine Versuche bewiesen zu haben, dass bei der Vergiftung von Fröschen mit Argentum glycyrrhizinicum schon 12 Stunden nach der subcutanen Einspritzung eine echte Argyrie der weissen Blutkörperchen eintritt, die auf der Anwesenheit einer schwarz aussehenden, durch Cyankalium entfärbbaren, wohl organischen Silberverbindung beruht und offenbar den Zweck hat, eine Entgiftung des Thieres herbeizuführen.

Wo aber Silberpigmentirung der Leukocyten nachgewiesen werden konnte, da durfte die Untersuchung namentlich der Leber und Niere auf Argyrie nicht fehlen. Und in der That wäre es kaum am Platze gewesen, hier die viel umstrittene Frage der Argyrie anzuführen, falls unsere Beobachtungen bloss in der Feststellung schwarzer, sich durch Cyankalium entfärbender Körnchen in den Lymphkörperchen bestünden. Wir hatten aber Gelegenheit, an unseren Fröschen auch noch

andere Veränderungen zu beobachten, die sehr viel mit den für chronische Argyrie characteristischen Gemeinschaftliches hatten.

Nach den früher angeführten Auseinandersetzungen geschieht beim Frosche die Ausscheidung des subcutan injicirten Silbers, ohne dass die Leber sich dabei in auffälliger Weise betheiligte. Nichtsdestoweniger gelingt es ausnahmslos, in der Leberasche der vergifteten Frösche Silber nachzuweisen. Dieser regelmässige Befund findet seine Bestätigung oder auch eine Erklärung, wie man es nehmen will, in dem mikroskopischen Bilde der Leberschnitte. Die Leber weist nämlich unter dem Mikroskope Erscheinungen, die als acute Argyrie zu deuten sind, auf. Die ganze Leber ist von äusserst feinen, zuweilen kaum wahrnehmbaren schwarzen Punkten durchsetzt und beim genaueren Zusehen erkennt man mit Leichtigkeit, dass die feinen Körnchen in dem Lebercapillarnetze ihren Sitz haben. Ausserdem findet man aber im Innern der Capillaren ziemlich viele grössere rundliche und ovale Körper, in denen man ihrer intensiven Pigmentirung wegen nur selten Kerne zu sehen bekommt. Es sind dies ohne Zweifel weisse Blutkörperchen. Diese sind von einer Menge dicht neben einander stehender feinsten schwarzen Körnchen durchsetzt und sehen intensiv dunkelbraun bis schwarz aus. Diese dichtgedrängten feinen Körnchen verdecken eben die Kerne der Leukocyten. Wird ein derartiger mikroskopischer Schnitt mit Cyankalium behandelt, so verändert sich sofort das Bild: die schwarzen Körnchen werden entfärbt; sie erscheinen nicht mehr schwarz, sondern hellgelb, und die Kerne werden in den Leukocyten sichtbar. Somit kann ich die Behauptung aufstellen, dass beim Frosch nach subcutaner Vergiftung mit Argentum glycyrrhizinicum binnen kürzester Zeit sich nicht nur eine acute echte Argyrie der Leukocyten, sondern auch eine solche der Leber entwickelt. Das Auftreten zahlreicher mit Silber imprägnirter Leukocyten in den Leberzellen erinnert an das von Stender[1]) abgebildete und von mir bestätigte analoge Verhalten der Leukocyten bei der acuten Siderose: hier wie dort erscheinen sie als Metallträger und helfen den Organismus entgiften.

Krysiński gelangte auf Grund seiner mikroskopischen Untersuchungen und mikrochemischen Reactionen zum Schlusse, dass die schwarzen Pigmentkörnchen der Argyrie nicht aus metallischem Silber bestehen, sondern eine eiweissartige Verbindung repräsentiren. Als das entscheidende Reagens diente Krysińsky das Cyankalium, welches die Körnchen rasch entfärbt, was nicht hätte zustande kommen können, wenn die kleinen Partikelchen durch metallisches Silber schwarz gefärbt waren. Auf Grund obiger Versuche muss ich mich den Ansichten derjenigen Autoren anschliessen, die mit Krysiński zur Annahme einer Silberalbuminatverbindung neigen. Unsere Versuche mit der Entfärbung der Körnchen in der Froschleber und in den Leukocyten durch Cyankalium lassen keine andere Deutung zu. Weiter ist aus den mitgetheilten Versuchen an Fröschen zu ersehen, dass der Durchgang der Silberverbindungen durch die Magendarmwand keineswegs ein die Argyrie bedingendes Moment ist, wie

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 7, 1891, p. 100.

einige behaupten (Jacobi), denn bei subcutaner Vergiftung dürfte dann sich überhaupt keine Argyrie ausbilden.

Es muss hier ausdrücklich betont werden, dass die angeführten Ansichten der Autoren auf die Argyrie, wie diese beim Menschen vorkommt, sich beziehen, denn die bis jetzt beschriebenen experimentellen Untersuchungen bezüglich der Argyrie sind an Thieren durch protrahirte Silbersalpeterfütterung gewonnen. Eine acut entstehende Argyrie durch eine einmalige subcutane Vergiftung ist bis jetzt noch von Niemand beschrieben worden. Allerdings gelang es Krysiński nach zwei subcutanen Injectionen von Argentum nitricum den mikroskopischen Nachweis des Silbers durch Ansäuern der Schnitte mit Salzsäure und nachheriger Schwefelwasserstoffeinwirkung in der Leber und im Knochenmarke zu führen [1]); irgend welche primäre pathologische Pigmentirungen der Organe ohne vorherige Behandlung der Schnitte hat er aber nicht zu sehen bekommen; er konnte nur secundär durch Schwefelwasserstoff Pigmentirungen hervorrufen, die also als Artefacte bezeichnet werden müssen. Dagegen bieten die mikroskopischen Schnitte von Lebern unserer Frösche das Bild einer im Körper entstandenen echten acuten Argyrie. Ob die von uns beobachteten Silberablagerungen in Wirklichkeit auf einem schwarzen Silberalbuminat beruhen, ist mit voller Sicherheit noch nicht zu entscheiden, es ist aber wohl zu hoffen, dass weitere Untersuchungen unseres Institutes in dieser Richtung zugleich mit der Entscheidung dieser Frage auch die Natur der echten Argyrie aufzuklären im Stande sein werden.

Die oben beschriebenen acut entstehenden anatomischen Vergiftungserscheinungen sind aber nur von halbem Werthe, falls es nicht gelingen sollte, auch am Warmblüter dieselben in ähnlicher Weise durch Injectionen von Argentum glycyrrhizinicum zu erzeugen.

Wie Eingangs erwähnt, wird die Untersuchung der Silberausscheidungen nach subcutaner resp. intravenöser Injection wesentlich dadurch erschwert, dass die Thiere nur wenig Gift vertragen, was besonders für Warmblüter in Frage kommt. Uebersteigt man nur etwas die Dosis, so ist das Thier nicht mehr am Leben zu erhalten. Wir wollen einige Beispiele anführen.

Eine Katze von 2100 g Körpergewicht erhält durch die Vena jugularis sinistra eine Lösung von Argentum subsulfurosum (im Ganzen 30 mg Ag) injicirt. Nach 2 Minuten wird die Katze unruhig, macht tiefe und langsame Respirationsbewegungen; 2 Minuten darauf ist sie todt. Pro kg erhielt sie 14,3 mg Ag.

Einer Katze von 1200 g Körpergewicht wird in die Vena jugularis sinistra 1 ccm einer Lösung von Argentum glycyrrhizinicum (13 mg Ag) injicirt. Nach Verlauf von 9 Minuten bekommt die Katze wiederum 1 ccm. Im Verhalten des Thieres ist nichts Besonderes zu bemerken. Es wird nach einer Viertelstunde noch 0,5 ccm injicirt (im Ganzen 32,5 mg Ag): die Katze macht einige tiefe und langsame Respirationsbewegungen und ist todt. Pro kg erhielt sie 27,1 mg Ag.

In allen denjenigen Fällen, wo der Tod des Thieres unmittelbar auf die Injection folgte, blieb die Todesursache anatomisch unaufgeklärt, denn die Section konnte keine Veränderungen constatiren, die für den Tod verantwortlich gemacht werden könnten. Was ferner die Störung der Functionen lebenswichtiger Organe anbetrifft, so spricht vieles dafür,

---

[1]) Siehe oben p. 45.

dass die Circulation am wenigsten afficirt wird. Es muss sich um Lähmung des Centralnervensystems handeln.

Was das Herz anbetrifft, so wird seine Thätigkeit durch das Silber, wenigstens beim Frosch, wie die Versuche am Williams'schen Apparat lehrten, in keiner Weise beeinflusst. Wir wollen einige derartige Versuche anführen. Das als Doppelsalz dabei verwandte Silber ist im Protokoll kurz als Ag bezeichnet. Der Apparat ist mit 50 ccm Blutkochsalzmischung in der gewöhnlichen Weise gefüllt.

Zeit	Pulsfrequenz in der Minute	Blutmenge in ccm in der Minute	Bemerkungen.
4 h. 15 m.	43	6,0	50 ccm Flüssigkeit.
18 m.	46	5,0	
20 m.	47	5,0	
22 m.	44	5,5	
25 m.	47	5,5	
27 m.	44	6,5	
28 m.	45	6,0	
30 m.	42	6,0	
32 m.	44	6,0	Zusatz von 5 mg Ag.
37 m.	44	6,0	
42 m.	44	6,0	
45 m.	46	6,0	
47 m.	45	6.5	
50 m.	44	6,5	Zusatz von noch 5 mg Ag.
53 m.	48	6,5	
55 m.	48	6,0	Zusatz von noch 5 mg Ag.
56 m.	50	6,5	
5 h.	51	5,0	
6 h.	48	4,0	

Um 7 Uhr macht das Herz, wenn auch ohne Blut hindurchtreiben zu können, noch 32 Pulsationen in der Minute.

Es sei noch ein zweiter in derselben Weise mit Argentum glycyrrhizinicum angestellter Versuch angeführt.

Zeit	Pulsfrequenz in der Minute	Blutmenge in ccm in der Minute	Bemerkungen.
11 h. 30 m.	30	2,5	50 ccm Flüssigkeit.
32 m.	29	1,5	
35 m.	29	1,5	
40 m.	29	1,5	
48 m.	29	1,5	5 mg Ag zugesetzt.
50 m.	29	2,0	
53 m.	28	2,0	Noch 5 mg Ag zugesetzt.
57 m.	28	1,5	Noch 5 mg Ag zugesetzt.
12 h.	28	1,5	
1 h.	29	1,5	

Das Herz arbeitet noch viele Stunden, ohne durch das Silber in erheblicher Weise beeinflusst zu werden.

Das Ergebniss dieser und anderer analoger Versuche in Worte gefasst lautet: Das Argentum glycyrrhizinicum vermag selbst bei einer Concentration von 15 mg: 50 ccm Blutflüssigkeit, d. h. von 1: 3333 das Herz nicht binnen kurzer Zeit abzutödten, ja kaum zu schwächen; die Ursache des plötzlichen Todes nach Einspritzung obiger Verbindung ins Blut kann also nicht in einer plötzlichen Herzlähmung gesucht werden.

Was die Wirkung unseres Doppelsalzes auf den Blutdruck anlangt, so wird letzteres beim Säugethier (Katze, Hund) herabgesetzt, worin sich eine gewisse Aehnlichkeit mit der Wirkung des Platins und des Goldes[1]) ausspricht. Die Herabsetzung erfolgt aber sehr langsam und erreicht bei mässigen Dosen keine besondere Höhe. Bei Mangan und Eisen ist dieselbe noch schwächer ausgesprochen und entwickelt sich erst nach Stunden.

Katze von 2400 g. Die Carotis dextra mit dem Manometer verbunden. Die nachstehenden, unter der Rubrik Bd. befindlichen Blutdruckzahlen wurden direct abgelesen, sind also mit 2 zu multipliciren. Die mit P. bezeichneten Zahlen bedeuten die Pulsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
4 h. 35 m.	95—105	180	
37 m.	100—105		
38 m.	95—100	220	
40 m.	98—102		
41 m.	95—100	218	In die Vena jugularis 6,5 mg Ag in Form
42 m.	94—100		von Doppelsalz injicirt.
43 m.	100—104		
44 m.	95—100	218	
47 m.	100—110	216	6,5 mg Ag.
48 m.	95—105	220	
49 m.	95—100	230	6,5 mg Ag.
5 h. 2 m.	98—100	232	
5 m.	92—95		
6 m.	85—90		
7 m.	88—94	228	
24 m.	85—95	218	
25 m.	80—84		
28 m	70—75		6,5 mg Ag.
29 m.	64—70		
30 m.	55—60	144	
31 m.	50—55		
32 m.	54—58		
37 m.	50—55	132	
38 m.	50—56		
39 m.	46—54		
44 m.	45—50	112	6,5 mg Ag.
50 m.	38—45	100	

Der Blutdruck bleibt auf derselben Höhe zu stehen; durch Cytisineinspritzung wird er sofort stark erhöht. Ebenso wirkt Digitalin. Abbruch des Versuch.

Was die Ursache dieser Blutdruckerniedrigung anbetrifft, so ist dieselbe der gefässerweiternden Wirkung des Silbers zuzuschreiben.

[1]) H. Schultz, Ueber Gold und Platin. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.

Zur Illustration möge ein sogen. Durchströmungsversuch angeführt werden. Der Versuch wurde vermittelst des von Prof. Kobert und H. Thomson angegebenen Apparates ausgeführt.

Ochsenniere, gleich nach dem Tode mit unverdünntem Ochsenblut durchströmt bei niederem Druck.

T.	Durchgeströmtes Blut pro Min. ccm	Bemerkungen.
3 h. 20 m.	40	Normales Blut.
24 m.	60	„ „
25 m.	70	„ „
26 m.	38	„ „
27 m.	38	„ „
28 m.	36	„ „
29 m.	30	„ „
30 m.	38	„ „
31 m.	38	„ „
32 m.	46	10 mg Ag als Doppelsalz auf 100 ccm Blut.
33 m.	60	Normales Blut.
34 m.	50	„ „
35 m.	40	„ „
36 m.	46	„ „
37 m.	50	„ „
38 m.	56	„ „
40 m.	46	„ „
45 m.	40	„ „
46 m.	38	„ „
47 m.	38	„ „
48 m.	46	10 mg Ag auf 100 ccm Blut.
49 m.	50	
50 m.	54	Normales Blut.
51 m.	44	„ „
52 m.	46	„ „
4 h. 2 m.	38	„ „
3 m.	36	„ „
4 m.	32	„ „
5 m.	30	„ „
6 m.	42	30 mg Ag auf 100 ccm Blut.
7 m.	52	
8 m.	46	Normales Blut.
9 m.	32	„ „
10 m.	36	„ „

Es liess sich in derselben Weise noch mehrere Mal der Effect der Gefässerweiterung demonstriren. Dieser letzte Versuch zusammen mit der Thatsache, dass der durch Silber gesunkene Blutdruck durch Cytisin wiederum in die Höhe steigt, beweist mit Bestimmtheit, dass die Blutdruckerniedrigung in der That nur von einer paralysirenden Wirkung des Silbers auf das Gefässnervensystem abhängig ist. Das Sinken des Blutdruckes kann aber nicht als eine Erklärung für das Eintreten des raschen Todes herangezogen werden. Es ist viel eher an die Athmungsorgane zu denken, um so mehr, als viele Autoren (Orfila, Ball, Rouget, Jacobi, Gaethgens) auf Respirationsstörungen nach Silbervergiftungen ausdrücklich hinweisen.

Dem Tode gingen bei unseren Versuchen immer tiefe und langsame Athemzüge voran; man könnte annehmen, dass meine Thiere an Insufficienz der Athmung, beruhend auf Lähmung des Athmungscentrums, zu Grunde gingen, denn es fehlten alle anatomischen Veränderungen (profuse Secretion der Bronchialschleimhaut, Lungenanschoppung und Lungenödem der Autoren), welche für eine gröbere Veränderung der Athmungsorgane sprechen könnten. Trat dagegen der Tod bei unseren Thieren nicht unmittelbar nach der Injection, sondern erst nach einem oder zwei Tagen ein, so waren locale Veränderungen in den Lungen sehr deutlich ausgesprochen, namentlich Oedem. Es ist möglich, dass das Lungenödem als secundär, d. h. Folgeerscheinung der centralen Athmungslähmung zu deuten ist, und dass es sich daher um so weniger deutlich ausbildet, je rascher das Thier an der Vergiftung zu Grunde geht.

Was die Ausscheidungsverhältnisse bei den Säugethieren anbetrifft, so gelang es uns bei diesen nicht, durch Schwefelwasserstoff in saurer Lösung irgend welche nennenswerthe Erscheinungen an den Organen oder am nativen Harn hervorzurufen. In der Harnasche liess sich ebenfalls kein einziges Mal Silber nachweisen, wohl aber ohne Ausnahme in der Leberasche, meistens auch in der Darm- und Nierenasche.

Versuch mit Argentum nitricum. Am 28. IX. wird einem Kaninchen von 3600 g 200 mg Ag, enthalten in 2 ccm einer Silbernitratlösung, unter die Haut gespritzt. Am 29. IX. bekommt das Kaninchen nochmals 100 mg Ag in derselben Form subcutan. Der Harn enthält reichlich Albumin. In der Harnasche lässt sich kein Silber nachweisen. Am 23. X. ist das Kaninchen todt. Gewicht nur noch 3200 g.

Section. Unterhautzellgewebe sehr fettreich. In der Peritonealhöhle reichlich (ungefähr 100 ccm) stark bluthaltige Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit Fibringerinnsel ausscheidet. — Leber von Psorospermien durchsetzt; sonst keine Veränderungen. Die Nieren zeigen keine auffälligen Erscheinungen; Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. — An der Serosa des Magens viele dicht neben einander stehende rothschwarze Punkte (Blutaustritte); eine Arrosion der Oberfläche ist nirgends zu sehen. Magenschleimhaut normal. — Duodenum und Anfang des Dünndarmes geschwellt und intensiv geröthet, der übrige Dünn-, Dickdarm und Rectum normal. — Im Pleuraraum beiderseits röthlich verfärbte Flüssigkeit. An den Lungen dunkelrothbraune Herde, die auf dem Schnitte nicht prominiren, dagegen aber luftleer sind. — Es wurden verschiedene Organtheile mit Schwefelwasserstoff behandelt, es tritt aber keine Reaction auf. Von einer Untersuchung des Knochenmarks wurde, da hier schon Krysiński mittelst Schwefelwasserstoff das Metall nachgewiesen hat und an der Richtigkeit seiner Befunde nicht gezweifelt zu werden braucht, ganz Abstand genommen. Von anderen Organen wurden dagegen Stücke zu mikroskopischer Prüfung eingelegt. In der Asche der Leber, des Darmes und der Niere Silber anwesend.

Leber, Milz, Magen, Darm und Nieren wurden mikroskopisch untersucht; es fanden sich jedoch in keinem Präparate Erscheinungen, die an das Bild der Froschleber, wie ich es S. 54 beschrieben habe, erinnerten. Auch nach Zusatz von Schwefelammon traten solche nicht auf. Ich schliesse mich daher ganz der schon von mehreren Autoren ausgesprochenen Ansicht aus, dass bei acuter Höllensteinvergiftung ein anatomisches Vergiftungsbild, welches an menschliche Argyrie erinnerte, nicht zu Stande kommt.

Um so grösser musste jetzt mein Interesse daran sein, die beim Frosch nach der Silberdoppelsalzvergiftung constatirten merkwürdigen anatomischen Veränderungen auch am Warmblüter zu verfolgen. Diesem Zwecke diente der nachfolgende Versuch.

Am 30. IX. wird ein Hase, von 1450 g Körpergewicht, mit 44 mg Ag in Form des glycyrrhizinsauren Silberdoppelsalzes intravenös vergiftet. Am 4. X. bekommt der Hase nochmals 56 mg Ag in die Vene gespritzt. Beim Losbinden erscheint er normal, aber in der Nacht erfolgt der Tod.

Section: Aus der Nase quillt blutiger Schaum. Die Därme stark injicirt. Im Magen sehr viele frische punkt- bis linsenförmige flache Geschwüre, deren Ränder etwas geschwollen und sehr stark injicirt sind. In der Trachea, im Larynx und in den Bronchien reichlicher blutiger Schaum; in den Lungen lobuläre Pneumonien. Der Harn roth gefärbt, bei mikroskopischer Betrachtung desselben sieht man rothe Blutkörperchen und röthliche Cylinder. Nieren gewellt und geröthet. Leber sieht auffallend dunkel aus.

Die Organe des Thieres wurden sorgfältig gehärtet und ergaben, was ich erwartet hatte. Unter dem Mikroskope sieht man in der Leber eine ungeheuere Menge von äusserst feinen schwarzen Körnchen. Sie liegen in den Wänden des Lebercapillarsystems im Verzweigungsgebiete der Pfortader und der Lebervenen. Auch die Wände der grösseren Venen sind von schwarzen Körnchen durchsetzt. Ebenso wie beim Frosch finden sich ferner auch in den Capillaren der Hasenleber viele schwarzbraune Leukocyten, die beim näheren Betrachten einen Haufen von feinen schwarzen Körnchen enthalten. — Was die Nieren anbetrifft, so zeigen nur die Glomeruli uns interessirende Veränderungen. Bei schwacher Vergrösserung sieht man an einzelnen den Glomerulis entsprechenden Stellen schwarze Punkte, bei starker Vergrösserung erkennt man deutlich, dass nur die Gefässknäuel schwarz aussehen. Einzelne Körnchen lassen sich in den Schlingen nicht deutlich unterscheiden; es macht vielmehr den Eindruck, als ob die ganze Schlinge von einer schwarzen Masse ausgefüllt wäre. Durch Cyankalium werden sowohl die Körnchen in der Leber als auch die Gefässwände der Malpighischen Körperchen entfärbt.

Dieser Versuch zeigt, dass nicht nur beim Frosch, sondern auch beim Warmblüter sich bei subcutaner resp. intravenöser Injection unseres Silberdoppelsalzes binnen zwei Tagen eine acute Argyrie hervorrufen lässt, welche ohne Anwendung von Schwefelammon oder von Schwefelwasserstoff sichtbar ist und bisher von Niemand beobachtet worden ist.

Zum Schluss schien es mir noch von Interesse festzustellen, ob das Argentum glycyrrhizinicum innerlich von brechfähigen Thieren vertragen wird oder nicht, und ob es schwere anatomische Läsionen der Magendarmschleimhaut verursacht oder nicht.

Einem kräftigen Hunde von 15 kg wurde täglich mit Milch vermischt eine Lösung von Argentum glycyrrhizinicum innerlich dargereicht, welche Mischung immer mit Behagen bis zum letzten Tropfen aufgeleckt wurde. Im Laufe von 12 Tagen bekam der Hund auf diese Weise 1,68 g Ag. Während der ganzen Beobachtungszeit konnte man am Thiere nichts Krankhaftes bemerken; es erfolgte niemals Erbrechen oder Appetitlosigkeit, ja der Hund war von einem normalen Hunde durch nichts zu unterscheiden. Am 13. Tage wird er bei bestem Wohlbefinden durch Entbluten getödtet, wobei die Section makroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufwies; nur ist die Schleimhaut des Colon und Rectum mit einer braunen zähen Flüssigkeit bedeckt; nach reichlichem Abspülen mit Wasser behält die Schleimhaut zwar einen bräunlichen Ton, zeigt aber nirgends Entzündung oder Läsionen. Alle Darmabschnitte wurden in Alkohol gelegt, nach dem Erhärten in Celloidin eingebettet und mikroskopische Schnitte angefertigt. Es liess sich in keinem einzigen Präparate irgend welcher geschwüriger oder entzündlicher Process nachweisen.

Leber vom Frosch.

Fig. 5.

Fig. 6.

Niere vom Hasen.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

Augenscheinlich hat die eingenommene Silberverbindung gar nicht local reizend eingewirkt, denn sonst hätte in vita Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall eintreten müssen, und nach dem Tode hätte ich makroskopisch oder mikroskopisch Continuitätstrennungen des Epithels der Darmschleimhaut wahrnehmen müssen. Nach den an Fröschen gemachten Erfahrungen scheint unsere Silberverbindung im Darm nicht resorbirt zu werden; auch an diesem Hunde konnte ich bei der Section, sowie bei makroskopischer Betrachtung der gehärteten Organe (Leber, Niere, Darm), abgesehen von der Braunfärbung des Darmes, nichts Auffallendes bemerken, was für acute Argyrie gesprochen hätte. Leider wurde ich an der gründlichen mikroskopischen Untersuchung meiner Präparate durch Ausbruch der Cholera gehindert und kann also in dieser Beziehung nichts Definitives aussagen. Immerhin glaube ich doch, durch meinen letzten Versuch wenigstens soviel festgestellt zu haben, dass unser Doppelsalz keine localen Störungen veranlasst.

So unvollständig meine Arbeit auch infolge der von der Cholera verursachten Störung auch geblieben ist, so hat sie doch die Existenz einer acuten Argyrie, welche ohne Anwendung von Schwefelwasserstoff sichtbar ist, erwiesen, und hat für die Vertheilung und Ausscheidung des Silbers neue Thatsachen beigebracht. Eine Fortsetzung meiner Versuche durch meinen Commilitonen Gerschun wird später in diesen Institutsarbeiten veröffentlicht werden.

Tafelerklärungen.

Tafel III, Fig. 1 zeigt uns das Bild der acuten Argyrie, welches fast identisch beim Frosch und beim Kaninchen aussieht. Das hier dargestellte Präparat stammt von dem S. 54 besprochenen Frosche. Man sieht die Melanocyten und die in den Lebercapillaren gelegenen Silberkörnchen. Beide lassen sich durch Cyankalium entfärben.

Tafel III, Fig. 2 zeigt uns solche Nierenglomeruli des S. 60 besprochenen Hasen, welche durch Silberreduction schwarz geworden sind.

Beide Abbildungen wurden von Herrn Dr. Kiersnowski mit Syst. D, Ocular 3 eines Zeiss'schen Mikroskopes genau nach der Natur gezeichnet. Ich sage ihm für die viele aufgewandte Zeit und Mühe meinen verbindlichen Dank.

III.

Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus.

Von

A. Lipski aus Wilna.

I. Literarische Uebersicht.

Die Frage über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus sowohl bei normalen Verhältnissen als auch bei künstlicher Eisenzufuhr ist in der letzten Zeit vielfach discutirt worden. Von den letzten Arbeiten ist es namentlich die von Stender[1]), der sich mit der Frage über die Eisenablagerung im thierischen Organismus nach künstlicher Eisenzufuhr eingehend beschäftigte. Derselbe hat namentlich die Verhältnisse der Eisenablagerung in der Leber und der Milz studirt. Zur Einspritzung gebrauchte Stender zum Theil das citronensaure Eisenoxydnatron, zum grössten Theil aber das Hornemann'sche Ferrum oxydatum saccharatum solubile, das sich als eine sehr geeignete Eisenverbindung herausstellte. Bei der intravenösen Application dieser Präparate und nachherigem Behandeln der Schnitte mit 1,5%iger Ferrocyankaliumlösung und 0,45%iger Salzsäurelösung fand Stender[2]) in der Leber folgenden Befund: „In den ersten Stunden nach der Vergiftung (Versuch I) sind die Leberzellen diffus blau gefärbt, immer in bedeutend stärkerem Maasse als normal; daraus geht hervor, dass in der Leber nach künstlicher Eisenzufuhr die Leberzellen selbst sofort das im Blute circulirende Eisen an sich reissen. In einem weiteren Stadium, jedenfalls aber schon in kürzester Zeit nach der Injection treten in den Capillaren der Leber eigenthümliche Gebilde auf, die Quincke als weisse Blutkörperchen erkannt hat.

[1]) E. Stender, Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Diese Institutsarbeiten Bd. 7, p. 100.

[2]) l. c. p. 115.

Mit ihrem massenhaften Auftreten schwindet das Eisen aus den Leberzellen. während die Leukocyten selbst jetzt begierig das Metall in sich aufnehmen."

An einer anderen Stelle heisst es: „Häufig kann der Vorgang der Ueberwanderung des Eisens aus den Leberzellen in die Leukocyten direct beobachtet werden (Versuch IV und V)." Der bevorzugte Ort der Ablagerung des Eisens in der Leber ist hauptsächlich die Peripherie der Läppchen, eine Angabe, die wir auch bei anderen Forschern, namentlich Quincke[1]), Glaevecke[2]) und Samojloff[3]) finden.

Dagegen stimmen die Angaben Stender's über die Ablagerung des Eisens in der Milz mit denen von Glaevecke[4]) nicht überein. Während der Letztere die Behauptung ausspricht: „Ich habe nie nach Injection von Fe-Salzen eine besondere Steigerung des Eisengehaltes der Milz nachweisen können," finden wir bei Stender[5]) gerade das Gegentheil, so dass er zu folgenden Schlüssen kommt: „Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass das Eisen nach directer Einspritzung ins Blut sich in der Milz wie auch in der Leber gerade so und gerade da ablagert, wie und wo auch das im Organismus normaler Weise oder durch pathologische Eingriffe aus den Blutkörperchen frei werdende Eisen sich ablagert," d. h. hauptsächlich in den Lymphscheiden der kleinen Arterien, die in Stender's Präparaten vollgepfropft mit eisenhaltigen Leukocyten sind, was sehr deutlich in seiner Abbildung Tafel III, Nr. 1 zu sehen ist. Die Malpighischen Körperchen fand Stender in Uebereinstimmung mit Samojloff ganz frei von Eisen; nur in einem Versuche von Samojloff enthielten auch die Malpighischen Körperchen einige eisenhaltige Leukocyten.

Es ist somit von Stender bewiesen, dass die Leber und die Milz Organe sind, wo hauptsächlich die Ablagerung des eingeführten Eisens zu Stande kommt; zugleich hat Stender auf Grund der makrochemischen Reaction auch die Vermuthung ausgesprochen, dass auch das Knochenmark und die Lymphdrüsen an dieser Ablagerung möglicher Weise theilnehmen, eine Vermuthung, die auch von Samojloff auf Grund des Schwarzwerdens des Knochenmarks und der Mesenterialdrüsen nach Behandlung derselben mit Schwefelammonium ausgesprochen wurde. Soviel mir bekannt, hat sich nur Glaevecke mit der mikrochemischen Reaction des Knochenmarks und der Lymphdrüsen der mit Eisen vergifteten Kaninchen beschäftigt, und zwar benutzte Glaevecke als Reagens Schwefelammonium und nur in zweifelhaften Fällen zur Controlle Ferrocyankalium und Salzsäure, aber nicht in der richtigen Dosirung, wie sie von R. Schneider[6]) angegeben

---

[1]) Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 25 und 27. 1880.

[2]) L. Glaevecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens im thierischen Organismus nach Einspritzung von Eisensalzen. Inaug.-Diss. Kiel 1883.

[3]) Samojloff, Ueber das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus. Siehe in diesem Bändchen p. 1.

[4]) l. c. p. 29.

[5]) l. c. p. 120.

[6]) Rob. Schneider, Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abhandl. der kgl. preuss. Akademie der Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888. Berlin 1889.

ist, und die auch von Stender, Samojloff und mir bei Herstellung der Präparate benutzt wurde.

Die Resultate Glaevecke's[1]) seien hier kurz wiedergegeben. Im Knochenmark der mit Eisen vergifteten Kaninchen sah er zwar schon ohne Schwefelammonium „dieselben Pigmentkörner wie in der Milz in verschiedener Anzahl und Grösse innerhalb der Zellen liegen, die sich bei Schwefelammoniumzusatz tiefgrün bis schwarz färbten", jedoch habe dies nichts zu bedeuten, denn es unterscheide sich das Knochenmark eines mit Eisen behandelten Thieres durchaus nicht von dem eines normalen, und Glaevecke vermag infolge dessen keinen Zusammenhang zwischen der Intensität der Reaction im Knochenmark und der Grösse der vorher eingespritzten Eisenmenge zu finden. Auf die Mesenterialdrüsen verwandte Glaevecke geringe Aufmerksamkeit, doch hat er in zwei Fällen, wo die Thiere wenige Stunden nach der Injection getödtet wurden, in denselben, und namentlich im Markgewebe, Eisen nachweisen können. In einem dritten von ihm untersuchten Falle, wo das Thier 14 Tage nach der Injection am Leben gelassen wurde, fand sich kein Eisen. Die übrigen Lymphdrüsen fand er durchweg frei von Eisen.

Stender hat Lymphdrüsen und Knochenmark so gut wie gar nicht berücksichtigt; es erschien mir daher von Werth, diese beiden Organe besonders genau zu prüfen.

Was die Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus betrifft, so könnten hier als die Wege für dieselbe hauptsächlich die Niere, die Galle und die Darmschleimhaut in Betracht kommen, ausserdem noch die Haut, die Speicheldrüsen und das Pankreas.

Ueber die Ausscheidung des Eisens durch die Niere bei normalen Verhältnissen wurde längere Zeit gestritten, bis es endlich Damaskin[2]) durch Verbesserung der Untersuchungsmethode gelungen ist, nachzuweisen, dass „das Vorkommen des Eisens im Harne im Gegensatz zu Socin und dessen Lehrer Bunge durchaus nicht als etwas Zufälliges, was ab und zu verschwinden und nach einiger Zeit wiederum auftreten kann, angesehen werden darf, sondern dass die Eisenausscheidung durch den Harn beim Menschen, beim Hund, der Katze etc. eine constante Erscheinung ist." Diese Angabe kann in Einklang mit der von Bidder und C. Schmidt[3]) gebracht werden, nach welcher die Ausscheidung des Eisens durch den Harn ebenfalls als eine constante Erscheinung zu betrachten ist, nur sind die von diesen Autoren gefundenen Zahlen etwas zu hoch.

Für die Niere, als Ausscheidungsorgan bei künstlich subcutan oder intravenös zugeführtem Eisen, spricht sich die Mehrzahl der Autoren aus, so A. Mayer[4]), Quincke[5]), Glaevecke[6]) und besonders Jacobj[7]), der auf S. 11 und 12 sagt:

---

[1]) l. c. p. 30.

[2]) N. Damaskin, Diese Institutsarbeiten Bd. **7**, p. 66. Ich würde vielleicht auf diese Arbeit hier gar nicht nochmals eingegangen sein, wenn nicht Neumeister noch 1893 die falschen Angaben von Socin reproducirt und die Arbeit Damaskin's mit Stillschweigen übergangen hätte.

[3]) F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 1852, p. 411.

[4]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[5]) Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **33**, p. 30.

[6]) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjection. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1883, p. 466.

[7]) J. Carl Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

„Nur so viel ergiebt sich aus denselben (Versuchen), dass, wenn eine Ausscheidung durch die Nieren stattfindet, diese, soweit sie mit Schwefelammonium nachzuweisen ist, innerhalb 20 Minuten nach Uebergang des Metalles in das Blut beginnt und nach spätestens 3 Stunden beendet ist.“ Auf S. 31 sagt derselbe Autor: „Wenn man das Eisen in nicht allzu toxischen Mengen und in zweckmässiger Form sogar direct in die Säftemassen selbst bringt, wird im Harn nur eine sehr geringe Menge davon ausgeschieden, nach meinen Versuchen zwischen 1 und 5 % des injicirten Eisens. Diese Ausscheidung ist aber innerhalb weniger Stunden vollzogen.“

Wir kommen jetzt zur Uebersicht der Literatur über die Ausscheidung des normalen und des künstlich zugeführten Eisens durch die Galle. Es lassen allerdings die Untersuchungen sehr vieler Forscher wie Bidder und C. Schmidt[1]), Kunkel[2]), Hamburger[3]), Glaevecke[4]) u. A. keinen Zweifel darüber, dass bei normalen Verhältnissen eine Eisenausscheidung durch die Galle stattfindet, doch gehen die Meinungen über die Menge des pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Eisens sehr aus einander. Die letzte und, wie es scheint, die richtigste Untersuchung ist die von Anselm[5]), der aus mehreren Analysen eine Durchschnittszahl und zwar 2,3 mg Fe (auf einen Menschen von 60 kg Gewicht pro 24 Stunden berechnet), gefunden hat. Also, wie Anselm[6]) selbst bemerkt: „scheidet der Normalmensch pro Tag in der Galle doppelt so viel Eisen aus, als im Harn“ (nach Damaskin im Harn pro Tag durchschnittlich 1 mg Fe). Ich finde es sehr auffällig, dass Neumeister[7]) die Existenz dieser Arbeit seinen Lesern völlig verschweigt.

Anders verhält es sich aber mit der Frage über die Eisenausscheidung durch die Galle bei Eisenzufuhr; hierin herrscht grosse Meinungsverschiedenheit unter den einzelnen Forschern. Während Einzelne wie Falk[8]), Lehmann[9]), Wichert[10]), Zaleski[11]), Kunkel[12]) u. A. eine vermehrte Eisenausscheidung durch die Galle constatirt haben wollen, stellen Andere dieses vollständig in Abrede. Von letzteren sind zu erwähnen Hamburger[3]) und vor Allem Anselm, welche auf Grund ihrer Untersuchungen zum Resultat kamen, dass bei Eisenzufuhr die Ausscheidung desselben durch die Galle nicht vermehrt, ja bei einigen Präparaten sogar vermindert sei. Es sind zwar von Hamburger ausschliesslich und von Anselm zum grössten Theil Versuche mit Eisenzufuhr per os angestellt worden, aber schon die wenigen Versuche von Anselm mit subcutaner Application von Eisen sind sehr lehrreich, da sie alle dasselbe Resultat ergeben, dass nämlich die Galle auch unter diesen Umständen jedenfalls nicht mehr Eisen enthält als unter normalen Verhältnissen.

Die meisten Gegner der Anschauung, dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden werde, sehen die Darmschleimhaut[13]) als das wichtigste Ausscheidungsorgan für das künstlich zugeführte Eisen an. Schon A. Mayer[14]) sagt, dass „inter organa, quibus praecipuis ferrum excernitur, quod quidem ex meis patet experimentis (Exp. III—VIII), habendae sunt membranae mucosae“ hauptsächlich, wie er weiter sagt, die des Darmtractus; durch die Galle und den Harn wird nach

---

[1]) l. c. p. 212.

[2]) Kunkel, Eisen- und Farbstoffausscheidungen in der Galle. Pflüger's Archiv f. Phys. Bd. **14**, p. 353.

[3]) E. W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. **4**, 1880, p. 248.

[4]) l. c. p. 466.

[5]) R. Anselm, Ueber Eisenausscheidung durch die Galle. Diese Institutsarbeiten Bd. **8**, 1892, p. 51 (war vorher auch schon als Dissertation gedruckt).

[6]) l. c. p. 68.

[7]) R. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. Jena 1893.

[8]) und [9]) cit. nach Scherpf, Die Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877.

[10]) Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1881.

[11]) St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Menge dieses Metalles bei hungernden Thieren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **23**, 1887.

[12]) A. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Archiv Bd. **50**, 1891.

[13]) Dass die Ausscheidung hier in flüssiger Form geschehe, soll damit aber keineswegs gesagt sein.

[14]) l. c. p. 38.

ihm eine höchst unbedeutende Menge Eisens ausgeschieden. Nach Bidder und Schmidt[1]) dient die Darmschleimhaut schon unter normalen Verhältnissen als Ausscheidungsorgan für das Eisen. Auch Bunge[2]) ist der Meinung, dass nicht die Galle, sondern wahrscheinlich die Darmwand es ist, welche bei der Eisenausscheidung und zwar vermittelst der Leukocyten eine Rolle spielt.

Noch mehr an Sicherheit hat die Anschauung, dass das Eisen durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde, durch die in der neuesten Zeit erschienenen Arbeiten gewonnen. Von diesen letzteren sind zunächst die auf chemisch-analytischem Wege von Gottlieb[3]) angestellten Versuche zu erwähnen, und zwar betreffen diese Untersuchungen den Dünndarm- und Dickdarminhalt, ferner die Dünndarm- und Dickdarmwand, zuerst von normalen hungernden Thieren und dann von solchen, denen Eisen intravenös eingeführt war. Auf S. 384 fasst Gottlieb die Resultate seiner Untersuchungen folgendermassen zusammen: „Wir gelangen somit zu der Anschauung, dass in den Blutstrom eingeführtes Eisen zunächst in der Leber abgelagert und von da allmählig wieder an das Blut abgegeben wird, dass aber die Epithelien des Darmcanals die Fähigkeit besitzen, diese nach und nach in den Kreislauf eintretenden Eisenmengen in sich aufzunehmen und in den Darminhalt auszuscheiden." Etwas weiter heisst es: „In Bezug auf die Wege der letzteren (der Ausscheidung) ist vorerst das negative Resultat bei der Analyse der Galle hervorzuheben; das Eisen war stets nur qualitativ darin nachweisbar. Vergleicht man hingegen den Eisengehalt der Dünndarmwand nach intravenöser Injection mit dem der normalen und in gleicher Weise blutleer gemachten Darmwand, so ergiebt sich eine immerhin deutliche Steigerung; gegenüber 3,5 mg in der Darmwand des normalen Hungerthieres (Vers. Nr. VII) und 3,8 mg in der eines gefütterten Hundes finden sich nach intravenöser Injection 7,7 (Vers. Nr. III), 8,1 (Vers. Nr. II), 10,4 (Vers. Nr. VI) und 9.8 (Vers. Nr. V) mg Eisen. Die absolute Steigerung ist allerdings keine grosse, sie lässt sich aber sehr wohl für die Annahme einer allmähligen Ausscheidung durch die Darmwand verwerthen."

Diesen auf rein chemischem Wege gewonnenen Resultaten entsprechen die auf makro- und mikrochemischem Wege angestellten Versuche von Stender und besonders die von A. Samojloff. Der letztere hat sich namentlich mit der Frage über die Ausscheidung des Eisens bei intravenöser Application desselben beschäftigt, und von seinen Versuchen sind namentlich zwei wichtig, da sie eine Ausscheidung durch die Darmwand sehr wahrscheinlich machen. Ich verweise betreffs derselben auf S. 13—14 dieses Bändchens. Bei der Deutung der Ergebnisse spricht Samojloff die Vermuthung aus, dass die Eisenausscheidung sich von der Leber zum Darm auf dem Wege des Lymphgefässsystems vollziehe; zu dieser Auffassung veranlassten ihn die Anordnung der eisentragenden Leukocyten in der Darmzotte.

Wie aus dem oben Gesagten ersichtlich, nehmen die Autoren der jüngsten Zeit als Ausscheidungsort für das Eisen die Darmschleimhaut an. Eine solche Erscheinung würde sich mit dem Verhalten anderer Schwermetalle decken, die doch meistentheils durch die Darmwand ausgeschieden werden; so ist dasselbe Verhalten von Kobert[4]) und Cahn[5]) für Mangan, von Unterberger[6]) für Arsen, von Stuart[7]) für Nickel und Kobalt, von Gusserow[8]) für Blei u. a. m., sicher festgestellt worden.

Eine ganz eigenthümliche Ansicht über den Eisenkreislauf ist die von Lussana[9]). Er nimmt nämlich an, dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden werde, und dass darauf dieses ausgeschiedene Eisen

---

[1]) l. c. p. 411.

[2]) G. Bunge, Lehrbuch d. physiol. Chemie, 1887, p. 89.

[3]) R. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, p. 371.

[4]) R. Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **16**, 1883, p. 361.

[5]) J. Cahn, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **18**, 1884, p. 129.

[6]) Unterberger, Ueber die Wirkung der arsenigen Säure auf die Organe des Blutkreislaufes und auf den Darmtractus. Inaug.-Diss. Dorpat 1873.

[7]) Journal of Anat. and Phys. T. **17**, 1883, p. 89 und Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **18**, 1884, p. 151.

[8]) Virchow's Archiv Bd. **21**, p. 445.

[9]) Lussana, Lo Sperimentale Bd. **30**, 1872 (cit. nach Anselm).

durch die Darmschleimhaut resorbirt werde, um späterhin wiederum mittelst der Galle ausgeschieden zu werden. Es wäre also nach Lussana das in den Versuchen von Samojloff und Gottlieb in der Darmwand gefundene Eisen als das Product der Ausscheidung durch die Galle und nachfolgender Aufnahme durch den Darm zu betrachten.

Von den übrigen Excretionsorganen kommen für die Eisenausscheidung noch die Haut, die Speicheldrüsen und das Pankreas in Betracht. So behauptet Gorup-Besanez[1]), dass der Schweiss stets Eisenspuren enthält; derselben Meinung sind auch Anselmino[2]), Herberger[3]), Vitale[4]), Latini[5]) u. A. Auch will Dumoulin[6]) bei normalen Verhältnissen, ebenso wie Lavrand[7]) bei mit Blei Vergifteten die Ausscheidung von Eisen (neben Blei) durch die Haut constatirt haben. Dieser Meinung schliessen sich auch Oddo und Silbert[8]) an, obgleich ihre eigenen Versuche an sich selbst und an drei beliebigen Kranken negativ ausfielen, da sie aber ebenso wie Lavrand die Reaction bei mit Blei Vergifteten fanden. Gegen die erstere Meinung, d. h. Eisenausscheidung durch die Haut bei normalen Verhältnissen, trat namentlich Lehmann[9]) auf; gegen die Ausscheidung durch die Haut bei Eisengebrauch sprechen Bérgeron und Lemattre[10]), die den Schweiss bei Eisengebrauch untersuchten und zu negativen Resultaten kamen.

Auch über das Speicheldrüsensecret liegen Untersuchungen vor, und sind es Gorup-Besanez[11]), Wright[12]), Enderlin[13]) u. A., die das Eisen als beständigen Bestandtheil des Speicheldrüsensecretes ansehen. Was die Ausscheidung des Eisens im genannten Secret bei innerlichem Gebrauch von Eisen oder bei Injection desselben in's Blut betrifft, so konnte Cl. Bernard[14]) nie eine solche finden; nur bei Einspritzung von Eisenjodür in die Vena jugularis konnte er sowohl Eisen als Jod im Speichel nachweisen. Er brachte in den Magen eines Hundes durch eine Magenfistel eine gesättigte Lösung von Ferr. lact. ein. In den folgenden Stunden trat kein Eisen im Speichel auf; er führte dann eine Lösung von Jodkalium 2 : 15 hinzu und nun enthielt das Parotidensecret sowohl Ferrum als Jod. Wenn dagegen der Autor Kali jod. und Ferr. lact. zugleich in die Blutbahn einspritzte, so konnte nur Jod im Speichel gefunden werden. Bernard stellt daher die Behauptung auf, dass das Jod mit dem Eisen im Magen eine eigenthümliche Verbindung eingehe, was im Blute jedoch bei gleichzeitiger Gegenwart von Jod- und Eisenverbindungen nicht stattfinde. Schon Buchheim[15]) zog diese Angabe in Zweifel und rieth, sie mit Vorsicht aufzunehmen. Glaevecke[16]), der Einzige, der die Speicheldrüsen auf mikrochemischem Wege bei mit Eisen vergifteten Thieren untersucht hat, kam auch zu negativem Resultat.

Endlich soll auch nach Bidder und C. Schmidt[17]) das Eisen durch das Pankreas ausgeschieden werden. Untersuchungen über das Pankreas bei Eisenzufuhr sind nur von Glaevecke[18]) angestellt worden und zwar auf mikrochemischem Wege. Die Resultate sind negativ.

Aus dem oben Angeführten ist ersichtlich, dass die viel discutirte Frage über die Ausscheidung und die Ablagerung des Eisens im thierischen Organismus trotz der grossen Menge der einschlägigen Arbeiten

---

[1]) Gorup-Besanez, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Braunschweig 1875 (cit. nach Scherpf).

[2]) Anselmino, Journal de chimie médicale T. 3 (cit. nach Scherpf).

[3]), [4]) und [5]) cit. nach Scherpf.

[6]) Mémoire du devant l'Académie royale de médecine de Belgique (Oct. et Nov. 1889), cit. nach Oddo et Silbert, Elimination du plomb et du fer par la peau dans le Saturnisme aigu. Revue de méd. Nr. 4, 1892, p. 295.

[7]) cit. nach Oddo et Silbert.

[8]) l. c.

[9]) Lehmann, cit. nach Scherpf.

[10]) Bergéron und Lemattre, Arch. géner. de méd. T. 4, 1864 (cit. nach Scherpf).

[11]), [12]) und [13]) cit. nach Scherpf.

[14]) Arch. géner. de méd., Janv. 1853.

[15]) R. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1853—1856.

[16]) l. c. p. 32.

[17]) l. c.

[18]) l. c. p. 31.

noch ihrer Erledigung harrt. Es haben allerdings die Arbeiten von Anselm, Gottlieb und Samojloff nicht wenig zur Entscheidung der streitigen Frage, ob das Eisen durch die Galle oder durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde, beigetragen; als vollständig beweisend können dieselben jedoch nicht angesehen werden, da sich Einwände von gegnerischer Seite erheben lassen. So könnte man den Resultaten von Anselm die geringe Zahl von Versuchen entgegenhalten (es sind im Ganzen nur drei Versuche mit subcutaner Application von Fe angestellt worden), andererseits könnte man auch die Gottlieb'schen und Samojloff'schen Resultate im Lussana'schen Sinne erklären, d. h. dass das Eisen durch die Galle ausgeschieden und dann allmählig durch die Darmschleimhaut resorbirt wird, um wiederum durch die Galle ausgeschieden zu werden u. s. w., dass also das von Gottlieb und Samojloff in der Darmwand nachgewiesene Eisen nicht als in Ausscheidung, sondern im Gegentheil als in Resorption begriffenes aufzufassen sei.

Aus diesem Grunde bin ich gerne auf den Vorschlag von Herrn Prof. Kobert, neben anderen Versuchen auch Injectionen von Eisen nach vorhergehender Abbindung des Ductus choledochus zu machen, um den Ausfluss des Galleneisens in den Darm zu verhindern, eingegangen. Die Nothwendigkeit solcher Versuche ist auch von Berry[1]) anerkannt worden, dessen Arbeit erst, nachdem meine Untersuchungen bereits vollendet waren, erschienen ist.

II. Die von mir angewandten Untersuchungsmethoden.

Meine eigenen Untersuchungen betreffen zunächst die Ablagerungsverhältnisse des Eisens nach intravenöser Application desselben im Knochenmark und in den Lymphdrüsen, die, wie schon im literarischen Theil erwähnt wurde, nur von Glaevecke auf mikrochemischem Wege untersucht worden waren. Ferner folgen Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens, wobei der Urin und die Galle nur qualitativ auf Eisen mit Schwefelammonium untersucht wurden, das Hauptgewicht aber auf die makro- und mikrochemische Untersuchung des Magen-Darmtractus gelegt wurde. Dabei waren in einigen Versuchen die normalen Verhältnisse beibehalten, in anderen dagegen wurde der Gallenausfluss in den Darm durch Abbindung des Ductus choledochus verhindert. Endlich wurden noch Versuche mit innerlicher Darreichung von organisch fest gebundenem Eisen in Form von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol angestellt und versucht das Eisen ebenfalls auf makro- und mikrochemischem Wege nachzuweisen.

Als Versuchsthiere dienten Hunde, Katzen, Kaninchen und Frösche, welche letzteren sämmtlich zur Species Rana fusca (temporaria) gehörten. Das Eisenpräparat, das zur intravenösen Application

[1]) P. R. Berry jun., Zur Frage der Eisenresorption. Inaug.-Diss. Uster-Zürich 1892.

diente, war ein von Dr. Hornemann in Halle persönlich dargestelltes Ferrum oxydatum saccharatum solubile, das schon von Stender und Samojloff bei ihren Versuchen gebraucht wurde und als ein ausgezeichnetes Präparat sich herausstellte; es wird nämlich, wie schon Samojloff richtig angegeben hat, sehr gut vertragen, auch wenn die von H. Meyer und Fr. Williams[1]) angegebene Maximaldosis von 20 bis 50 mg Fe pro Kilo Thier weit überschritten wird. Das von mir und meinen Vorgängern angewandte Hornemann'sche Präparat enthielt 10 % Fe_2O_3; in 1,0 g der Substanz war folglich 0,1 g Fe_2O_3 = 0,07 Fe enthalten. Hämol, Zinkhämol und Hämogallol wurden den Kaninchen mit Milch verrührt mit der Schlundsonde eingeführt, die Katzen und Hunde erhielten es im Fleisch.

Die meisten Versuchsthiere wurden verschieden lange Zeit nach der Eiseninjection aus der A. carotis entblutet; darauf folgte eine Durchspülung zunächst durch die V. jug. in die A. carotis, und dann eine gründliche Durchspülung der Unterleibsorgane von der Brustaorta aus nach der V. cava inf. Als Durchspülungsflüssigkeit diente ein Gemisch aus gleichen Theilen von 0,75 %iger Kochsalz- und 2,5 %iger Rohrzuckerlösung. Diese Mischung hat nämlich den Vorzug, dass die Structur der Gewebe dabei ganz intact bleibt und es nicht zur Quellung derselben kommt, wie es bei ausschliesslicher Anwendung von Kochsalzlösung der Fall ist. Darauf folgte die Section, wobei kleine Stücke der Organe theils zu makroskopischer Betrachtung in Schalen mit Schwefelammoniumalkohol (āā), theils behufs mikroskopischer Untersuchung in absoluten Alkohol gethan wurden. Mikrotomschnitte wurden von 10 bis 20 μ. Dicke angefertigt. Als Reagens für die mikrochemische Untersuchung diente 1,5 %ige Ferrocyankaliumlösung[2]), in der die Schnitte mindestens eine halbe Stunde verweilten. Darauf wurden die Schnitte mittelst Glaspincette in 0,45 %ige Salzsäurelösung gebracht, wo sie 1 bis 2 Minuten lagen; sodann gründliche Abspülung in destillirtem Wasser, Färbung mit Alauncarmin und weitere Behandlung nach den üblichen Grundsätzen der mikroskopischen Technik. In genau gleicher Weise wurden auch die entsprechenden Präparate von normalen Thieren, die zur Controlle herangezogen wurden, angefertigt.

Das Mikroskop, dessen ich mich bediente, war von Reichert in Wien; unter der schwachen Vergrösserung ist Oc. 4 und Obj. A, unter starker Vergrösserung Oc. 4 und Obj. D zu verstehen.

Zum Schluss sei noch bemerkt, dass bei Herstellung der mikroskopischen Präparate stählerne Instrumente vermieden wurden; ich benutzte ausschliesslich Glaspincetten.

---

[1]) H. Meyer und Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **13**, 1881.

[2]) Ferrocyankalium ist nur für Eisenoxyd ein Reagens. Ich bezweifle keinen Augenblick, dass im Organismus bei Lebzeiten, sowie auch in der Leiche ein Theil des in oxydischer Form eingespritzten Eisens als Oxydul vorhanden ist. Bei den zum mikroskopischen Untersuchen nöthigen Vorbereitungen geht offenbar aber die Hauptmenge dieses Oxyduls wieder in Oxyd über, so dass thatsächlich nur dieses in den gefärbten Schnitten gefunden wird.

III. Eigene Versuche.

1. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern ohne vorhergegangene Gallengangsunterbindung.

Versuch I vom 14. X. 1892 10 h. Eine Katze von 1800 g wird aufgespannt und es wird ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene, linke Vena jugul. langsam innerhalb 15 Minuten vermittelst einer Pravaz'schen Spritze eine Hornemann'sche Zuckereisenlösung, enthaltend 175 mg Fe, d. h. **97 mg Fe pro Kilo** injicirt. Das Thier bleibt zunächst ganz normal. Am 16. X. wird der Harn auf Eisen qualitativ untersucht; es ergiebt sich eine schwache Reaction mit Schwefelammon. Am 18. X. wird das Thier somnolent, es stellt sich Appetitlosigkeit ein. In den folgenden Tagen nimmt die Somnolenz und Appetitlosigkeit zu. Am 23. X. wird die Katze todt vorgefunden.

Bei der Section wird der Magen leer gefunden. Im Pylorustheil desselben sind einige braunschwarze Striche vorhanden, die sich mit Wasser nicht abwaschen lassen, ausserdem noch eine geringe Ulceration. Der Dünn- und Dickdarm zeigen keine Entzündung, dagegen zeigen sie einige schwarzgefärbte Partien (von 3—4 cm Länge), die sich mit Wasser nicht abwaschen lassen. Im Uebrigen nichts Abnormes.

Kleine Stücke der Organe (Leber, Milz, Niere, Knochenmark, Mesenterialdrüse, Halslymphdrüse, Pankreas, Haut und der Magen-Darmtractus) werden zu makroskopischer Betrachtung in kleine Gläschen mit Schwefelammoniumalkohol gethan. Nach mehrstündigem Stehen im $(NH_4)_2S$ bieten diese Präparate makroskopisch ein von den Controllpräparaten durchaus abweichendes Bild. Während die Leber, die Milz und das Knochenmark des Controllthiers sich nur dunkelgrün mit $(NH_4)_2S$ färben liessen, waren die des mit Eisen vergifteten geradezu tiefschwarz geworden. Ebenso verhielt es sich mit den Mesenterialdrüsen, dagegen waren die Halslymphdrüsen nur grün gefärbt. Was den Magen-Darmtractus betrifft, so färbten sich der Magen grün, ebenso der Processus vermiformis; dagegen wurden das Duodenum, der Dünn- und Dickdarm schwarzgrün, während beim Controllthier die Farbe unverändert blieb. Die Niere war nur schwach grün gefärbt. Haut und Pankreas blieben unverändert.

Zur mikroskopischen Betrachtung kamen dieselben Organe, ausser der Leber, der Milz und der Niere, da diese von Stender bereits genügend untersucht und beschrieben worden sind.

Magen. Die mikroskopische Betrachtung des Magens ergiebt keine characteristische Eisenreaction; hie und da in der Mucosa sind blaue Punkte und Körnchen zu finden.

Duodenum. Bei schwacher Vergrösserung ist eine kaum merkliche Blaufärbung des Zottenrandes zu constatiren. Die starke Vergrösserung ergiebt Folgendes: Die Blaufärbung betrifft ohne Zweifel die Zellen des Zottenepithels. Ausserdem sind noch im subepithelialen Gewebe mehrere lymphoide Zellen zu finden, die in ihrem Innern kleine blaugefärbte Körnchen tragen. Im Allgemeinen ist die Reaction nicht stark ausgefallen.

Oberer Dünndarm. Bei schwacher Vergrösserung erweisen sich die Spitzen der Zotten an ihrer Peripherie blau gefärbt. Einen genaueren Aufschluss ergiebt aber die starke Vergrösserung: die Hauptträger der Reaction sind die lymphoiden Zellen, die zerstreut und in ziemlich grosser Quantität im Innern der Zotten liegen. Der blaugefärbte Inhalt der lymphoiden Elemente ist meistentheils körnig. Ausserdem sind noch freiliegende, im subepithelialen Gewebe sich befindende, kleine blaue Körnchen zu constatiren. Auch mehrere Epithelzellen der Zotten enthalten blaugefärbte Elemente, die zum Theil in Form kleiner Körnchen, zum Theil aber in Form einer diffusen Färbung der Epithelzellen sich repräsentiren. Auch zwischen einzelnen Epithelzellen finden sich blaue, z. Th. körnige, z. Th. diffuse Partien, wodurch die Conturen der einzelnen Epithelzellen verwischt erscheinen, so dass dieselben selbst bei stärkster Vergrösserung nicht zu differenziren sind.

Unterer Dünndarm. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die sehr starke Reaction auf, welche sämmtliche Zotten betrifft, und längs dem Umfange

derselben von der Spitze bis zur Basis zu verfolgen ist. Mit noch grösserer Sicherheit, als am vorherbesprochenen Präparate lässt sich hier behaupten, dass die Reaction nicht nur die lymphoiden, sondern auch die epithelialen Elemente der Darmschleimhaut betrifft. Viele Zotten haben an der Stelle der gewöhnlichen Epitheldecke eine blaue Contur; auch die lymphoiden Zellen, welche Reaction aufweisen, sind so angeordnet, dass sie dicht unter dem Epithel sitzen, vielleicht sich auch zwischen die einzelnen Epithelzellen hineinschieben (wahrscheinlich in Ausscheidung begriffene Lymphzellen). Die drüsigen Elemente der Schleimhaut weisen keine merkliche Reaction auf. Vergl. hierzu Tafel II, Fig. 3.

Proc. vermiformis. Schwach ausgesprochene Reaction. Die im Längsschnitt getroffenen Drüsen sind von linienförmigen, blaugefärbten Partien umgrenzt, die in Querschnitt getroffenen von ringförmigen; es sitzt also die Reaction in dem zwischen den Drüsen sich befindenden Gewebe. An ganz vereinzelten Stellen scheinen auch die Epithelzellen blaue Körner zu tragen.

Oberer Dickdarm. Im Allgemeinen schwach ausgesprochene Reaction. Ausser dem von der Reaction betroffenen Zwischendrüsengewebe sind hier unzweifelhaft auch die drüsigen Elemente der Sitz der Reaction. Viele dieser Drüsenzellen weisen deutlich blaue Körner auf; an anderen Stellen wiederum finden sich solche körnchentragende Zellen im Lumen der Drüsen.

Unterer Dickdarm. Die Reaction ist sehr schwach ausgefallen. Die drüsigen Elemente sind frei von derselben. In der Tunica propria befinden sich in geringer Quantität zerstreute blaue Zellen und Körnchen.

Knochenmark. Schon mit schwacher Vergrösserung lassen sich durch das ganze Gesichtsfeld verstreute grössere und kleinere intensiv blaugefärbte Partien wahrnehmen. Die Riesenzellen sind von der Reaction nicht betroffen. Die Gefässe sind von blauem Hof umgeben. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die blauen Partieen grösstentheils so stark tingirt, dass es nicht zu unterscheiden ist, ob sie aus mehreren Zellen bestehen oder selber je eine Zelle repräsentiren. Jedoch haben sie nicht die Conturen einer Zelle, und darum ist anzunehmen, dass es sich hier entweder um Haufen von blaugefärbten Zellen, welche durch den ganzen Schnitt verstreut sind, handele, oder aber es bleibt uns noch die Annahme, dass wir es hier mit zerfallenen Zellen zu thun haben, und dass die blaue Färbung auf das durch das Reagens sichtbar gewordene, von den Zerfallsproducten der Zellen herrührende Eisen zurückzuführen sei. Ausser diesen grossen, intensiv gefärbten Schollen sind noch einzelne blaue Körnchen, sowie mehrere alleinstehende Leukocyten, die die Reaction in sich beherbergen, zu sehen. Bei der Mehrzahl von diesen Leukocyten ist der Nucleus am stärksten tingirt. Die grösseren Gefässe, sowie auch die kleinsten Capillaren lassen keine Fe-Reaction unterscheiden.

Mesenterialdrüse. Dieselbe weist eine sehr massige Reaction auf. Die Lymphfollikel enthalten nur sehr wenig gefärbte Partien und können im Allgemeinen frei von der Reaction genannt werden. Die Markstränge sind ebenfalls schwach betroffen; hie und da sind dieselben von blaugefärbten lymphoiden Zellen durchsetzt. Dagegen sind Hauptträger der Reaction die Lymphsinus, in deren Maschen sich so zahlreiche intensiv dunkelblau gefärbte lymphoide Elemente finden, dass an einzelnen Stellen die Structur der Drüse geradezu plastisch hervortritt, da sich die intensiv und in toto gefärbten Lymphsinus von den ungefärbten Marksträngen und Trabekeln abheben. Die einzelnen lymphoiden Elemente sind durchweg von der Reaction betroffen, hauptsächlich sind es aber die Kerne, die am stärksten blau tingirt sind. Die Adventitia der Gefässe ist im Gegensatz zu der der Knochenmarksgefässe frei vom blauen Hof; ebenso sind auch die Kapsel und die Trabekel von der Reaction nicht betroffen.

Die zum Vergleich untersuchte, auf dieselbe Weise behandelte Mesenterialdrüse eines Controllthiers zeigte keine Spur von Blaufärbung.

Haut. Von der Haut ist nur sehr wenig zu sagen: die Berlinerblaureaction fehlt in derselben vollständig, und das mikroskopische Bild weicht in keiner Beziehung von dem Verhalten der Haut einer Controllkatze ab.

Pankreas. Das Pankreas bietet ebenfalls einen vollständig negativen Befund.

Versuch 2 vom 17. X. 1892. 11 h. Ein Hund von 3700 g erhält in die linke Vena jugul. 160 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung. Am Abend wird der Harn untersucht; auf Schwefelammoniumzusatz wird er dunkel. Am 18. X. erhält der noch ganz gesunde Hund in die rechte V. metatarsea 350 mg Fe. Am 19. X. ergiebt die Harnuntersuchung eine starke Eisenreaction. Der Hund ist noch wohl. Am 21. X. erhält er endlich noch 210 mg Fe, injicirt in die linke

V. metatarsea. Nach 2 Tagen, also am 13. X., wird der Harn untersucht; eine Eisenreaction ist nicht vorhanden. Der Hund ist nicht mehr so munter, wie bisher. Es erhielt also der Hund im Ganzen 720 mg Fe, d. h. ca. **194 mg pro Kilo.** Am 23. X. um 10 h. 40 m. wird der Hund aufgespannt, darauf aus der Arteria carotis entblutet. Das Blut ist von normaler Farbe und Consistenz und nach dem Defibriniren verändert sich das Serum nicht bei Schwefelammoniumzusatz. Darauf folgt eine gründliche Durchspülung des ganzen Thieres auf die oben angegebene Weise, bis schliesslich eine nahezu farblose Flüssigkeit aus der Vena cava inf. abfliesst.

Section. Die Magenschleimhaut ist blass, im Pylorustheil sind einige Ekchymosen vorhanden. Darmschleimhaut ist normal. An der Nierenoberfläche mehrere Ekchymosen. Im Herzen eine geringe Suggillation.

Die Galle wird auf $(NH_4)_2S$-Zusatz nicht dunkler, sondern im Gegentheil etwas heller. An den Organen bringt das genannte Reagens folgende Farbenveränderungen hervor: Leber, Milz, Knochenmark und Mesenterialdrüsen werden tiefschwarz, Halslymphdrüsen grün, Niere schwarzgrün. An der Oberfläche schwarze Punkte, die auch am Durchschnitt der Rinde sichtbar sind. Pankreas und Haut unverändert, Magen im Cardialtheil grün, Pylorustheil schwarzgrün, Duodenum intensiv schwarzgrün, oberer Dünndarm grün, unterer Dünndarm dunkelgrün, Proc. vermit. dunkelgrün, Dickdarm hellgrün.

Der mikroskopische Befund fiel folgendermassen aus:

Magen. Im Cardialtheil desselben lassen sich weder bei schwacher, noch bei starker Vergrösserung irgend welche Veränderungen nachweisen. Im Pylorustheil dagegen sind schon bei schwacher Vergrösserung einzelne, im subepithelialen Bindegewebe dem Epithel entlang verlaufende, blaugefärbte, strichweise angeordnete Partien zu sehen. Ausserdem sind noch blaue Punkte im Bindegewebe verstreut. Die Musculatur ist frei von Eisenreaction. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die blau gefärbten Partien als aus einzelnen lymphoiden Zellen bestehend, welche in ihrem Innern theils grössere, theils kleinere blaue Körnchen beherbergen. Die Zahl der auf diese Weise ausgezeichneten Stellen ist eine verhältnissmässig geringe. Im Epithel lassen sich keine derartigen Veränderungen nachweisen.

Duodenum. Bei der schwachen Vergrösserung sieht man die Conturen der Zotten blau gefärbt. Bei starker Vergrösserung ist ersichtlich, dass die Blaufärbung namentlich den Epithelbelag der Zotten betrifft. Ausserdem finden sich noch im Innern der Zotten, also in der Tunica propria, reichlich blaue Partikelchen tragende lymphoide Elemente.

Oberer Dünndarm. Weder bei schwacher, noch bei starker Vergrösserung ist eine Reaction nachweisbar.

Unterer Dünndarm. Schon bei schwacher Vergrösserung ist in den Zotten allenthalben eine deutliche Reaction sichtbar. Die blaugefärbten Stellen befinden sich dicht unterhalb der Epitheldecke der Zotte und wiederholen die Contur derselben. Bei starker Vergrösserung erweisen sich die lymphoiden Zellen des Zotteninneren als Träger der Reaction. An vielen Stellen nimmt die Blaufärbung einen ununterbrochenen länglichen Verlauf an; es macht den Eindruck, als ob dieser Verlauf dem Verlauf eines Lymphgefässes entsprechen würde. In den Follikeln sieht man neben manchen Zellen, welche ganz homogen blaugefärbt erscheinen, andere, in denen die Blaufärbung einen körnigen Character trägt.

Processus vermiformis. Zwischen den einzelnen in Quer- und Längsschnitt getroffenen Lieberkühn'schen Drüsen ist das Gewebe von blaugefärbten Leukocyten durchsetzt. Die specifisch-drüsigen Elemente zeigen nur ganz vereinzelte blaue Körnchen, deutlich ist aber die Reaction in den solitären Follikeln ausgesprochen.

Dickdarm. Ganz vereinzelt findet sich die Reaction in den Zellen der Lieberkühn'schen Drüsen; Hauptträger derselben ist jedoch das zwischen den Drüsen befindliche Gewebe. Im Allgemeinen ist die Reaction im Vergleich mit der im unteren Dünndarm eine ziemlich schwach ausgesprochene.

Knochenmark. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die äusserst intensive Eisenreaction auf, die bedeutend stärker ausgesprochen ist als im Knochenmark des Versuches 1. Auch hier ist das Eisen in grösseren und kleineren Schollen abgelagert; mehrere Markzellen beherbergen in sich das ohne Reagens braun erscheinende Eisen, welches aber z. Th. auch ausserhalb derselben zu constatiren ist. Auch hier sind die Riesenzellen vollständig frei von der Reaction; zu merken ist aber die grössere Eisenansammlung gerade um die Riesenzellen herum. Hierzu Tafel II, Fig. 4.

Mesenterialdrüse. Auch zu dem schon von der Mesenterialdrüse im Versuch 1 Gesagten ist nicht viel hinzuzufügen. Es sind wiederum die Lymphsinus der Hauptort der Reaction, viel weniger sind von derselben die Markstränge betroffen, fast frei von ihr sind wiederum die Lymphfollikel. Es ist auch in der Drüse, wie auch im Knochenmark, die Reaction bedeutend stärker ausgefallen, als beim Versuch 1. Siehe die Abbildung Fig. 2 auf Tafel I.

Halslymphdrüse. Die Eisenreaction ist ziemlich deutlich ausgesprochen. Auch hier sind die Hauptträger derselben die Lymphsinus, in deren Maschen mehrere blaugefärbte Leukocyten vorhanden sind. Im Vergleich mit der Mesenterialdrüse, ist die Eisenreaction in der Halslymphdrüse nur schwach angedeutet.

Haut und Pankreas bieten wiederum einen vollständig negativen Befund.

Es ist noch hinzuzufügen, dass das Knochenmark, die Mesenterial- und Halslymphdrüse eines normalen Hundes keine Reaction bei Behandlung derselben mittelst Ferrocyankalium und Salzsäure ergaben.

Ferner will ich hier nicht unerwähnt lassen, dass der Hund, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, geringere Eisenreaction im Darm aufwies als die Katze im Versuch 1, die nur 97 mg pro Kilo erhalten hatte.

Versuch 3 vom 27. X. 1892. 10 h. Ein Hund von 10 Kilo erhält durch die linke Vena jugul. 350 mg Fe. Am 28. X. um 4 h. Nachmittags wird dem Hunde wiederum 350 mg Fe in die linke V. metatarsea injicirt. Im Ganzen also erhielt das Thier 700 mg Fe, oder **70 mg pro Kilo.** Der während der ersten 2 Tage gelassene Harn wird auf Eisen untersucht. Schwefelammonium ergiebt eine schwache Dunkelfärbung. Am 3. XI. um 10 h. Morgens wird der Hund aufgespannt, entblutet und darauf durchgespült, bis die ausströmende Flüssigkeit nahezu farblos ist und die Därme schneeweiss aussehen.

Section. An den Organen ist nichts Abnormes zu constatiren. Weder die Galle, noch der Harn, der aus der Harnblase gesammelt wurde, reagiren auf Schwefelammoniumzusatz. Das Blutserum wird durch Schwefelammonium etwas dunkler. Die mit diesem Reagens behandelten Organe ergaben folgende Farbenveränderungen: Leber, Milz und Knochenmark werden tiefschwarz, Mesenterialdrüsen schwarzgrün, Speicheldrüsen grün, Pankreas und Haut unverändert. Magen färbt sich an der Cardia grün, am Pylorus dunkelgrün mit schwarzen Punkten. Duodenum schwarzgrün; oberer Dünndarm dunkelgrün, mittlerer Dünndarm schwarzgrün, unterer Dünndarm dunkelgrün, Proc. vermif. schwarzgrün, oberer Dickdarm dunkelgrün, unterer Dickdarm dunkelgrün.

Der mikroskopische Befund fiel folgendermassen aus:

Magen. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt keine wesentliche Reaction.

Duodenum. Im Allgemeinen eine sehr schwach ausgesprochene Reaction in dem zwischen den Drüsen befindlichen Gewebe. Die Blaufärbung hat meistentheils einen gestreckten Verlauf. Im Epithel ist keine Reaction nachweisbar.

Dünndarm. Die Reaction ist nicht ausgesprochen. Am stärksten betroffen ist der mittlere Dünndarm, wo mehrere lymphoide Zellen als Träger der Reaction nachzuweisen sind. Die epithelialen Elemente sind frei von der Blaufärbung.

Processus vermiformis. Kaum angedeutete Reaction und zwar in der Tunica propria.

Dickdarm. Sehr schwache Blaufärbung. Nur einzelne Leukocyten sind als Träger der Berlinerblaureaction zu entdecken.

Mesenterialdrüse. Derselbe Befund wie in vorigen Versuchen, nur ist die Reaction nicht so intensiv ausgesprochen.

Pankreas, Haut und Speicheldrüse ergaben einen negativen Befund.

Die folgenden zwei Hunde wurden eigentlich zum Zweck der Gallengangsunterbindung operirt, da aber die Abbindung nicht gelungen ist, so gehören diese beiden Versuche in diesen Abschnitt.

Versuch 4 vom 5. XI. 1892. Ein Hund von 11500 g wird aufgespannt; nachdem er durch subcutane Injection von 0,02 Morph. muriat. narkotisirt war, Beginn der Operation. Es wird ein Bauchschnitt in der Mittellinie ca. 10 cm lang ausgeführt. Abbindung eines Stranges, der als Ductus choledochus angenommen wird. Darauf Schliessen der Wunde. Nach der Operation wird in die linke Vena

jugul. 700 mg Fe injicirt, also ca. **61 mg pro Kilo.** In der Nacht erbricht das Thier. Es ist sehr matt. Am 6. XI. um 3 h. 30 m. wird das Thier aufgespannt, aus der Art. carotis entblutet und in der angegebenen Weise durchgespült.

Section. An der Operationswunde keine bemerkenswerthe entzündliche Reaction. Grosses Netz hyperämisch. Bei der Betrachtung des Magen-Darmtractus stellt sich heraus, dass irrthümlicherweise nicht der Ductus choledochus, sondern das Anfangsstück des Duodenum abgebunden worden ist. Der Magen ist gefüllt; die Schleimhaut normal. Duodenum und Dünndarm sind mit stark gallig gefärbten halbflüssigen Massen gefüllt. Der obere Dünndarmtheil ist blass und zeigt keine Abnormitäten, der mittlere und untere dagegen sind hyperämisch und zeigen stellenweise grau verfärbte Partien. Ebenso verhält es sich mit dem Dickdarm. Der Harn zeigt eine ziemlich starke Eisenreaction, desgleichen auch das Blutserum; die Galle dagegen wird bei Schwefelammoniumzusatz heller. Mit demselben Reagens werden Leber, Milz und Knochenmark schwarz, die Niere grünschwarz, Mesenterialdrüsen grünschwarz, Speicheldrüsen grün, Pankreas und Haut bleiben unverändert. Im Magen werden Cardia- und Pylorustheil schwarzgrün, das Duodenum wird grün, oberer, mittlerer und unterer Dünndarm dunkelgrün, Processus vermif. dunkelgrün, Dickdarm grün.

Der mikroskopische Befund ergab Folgendes:

Magen. Reaction ist sehr spärlich: blau gefärbte lymphoide Zellen sind zerstreut im subepithelialen Bindegewebe.

Duodenum ergiebt einen negativen Befund.

Dünndarm in allen seinen Abschnitten ergiebt keine Reaction.

Proc. vermif. Nur an einer Stelle sind blaugefärbte Partien im Zwischendrüsengewebe zu sehen.

Dickdarm. Negativer Befund.

Knochenmark. Reaction ist stark ausgefallen; das Bild gleicht den schon im Versuch 1 und 2 beschriebenen.

Mesenterialdrüse. In dieser ist die Reaction sehr schwach angedeutet; nur wenige Lymphsinus sind von blaugefärbten Leukocyten gefüllt.

Speicheldrüse, Pankreas und Haut weisen keine Reaction auf.

Versuch 5 vom 10. XI. 1892. Ein Hund von 13300 g Gewicht wird aufgespannt und narkotisirt mittelst Injection von 0,02 Morph. mur. Darauf folgt die Operation, die in derselben Weise wie die vorige ausgeführt wird. Nach Anlegen der Nähte Injection in die linke Vena jugul. von 900 mg Fe, d. h. ca. **68 mg Fe pro Kilo.** Am 11. XI. starkes Erbrechen. Am 12. XI. Entblutung und Durchspülung.

Section. Auch in diesem Fall wurde nicht der Ductus choledochus, sondern diesmal das Ligam. hepato-duodenale abgebunden. Magen normal. Im unteren Theil des Dünndarms und im Dickdarm sind dunkelgefärbte Stellen zu sehen. Die Galle wird bei Schwefelammoniumzusatz heller; der Harn zeigt Spuren von Eisenreaction; das Blutserum zeigt ebenfalls Spuren von Eisenreaction. Mit demselben Reagens wird der Magen grün mit einzelnen dunkleren Partien, Duodenum schwarzgrün, oberer und mittlerer Dünndarm dunkelgrün, unterer Dünndarm grün, Proc. vermif. dunkelgrün, Dickdarm grün mit dunklen Streifen, Leber, Milz, Knochenmark und Mesenterialdrüsen schwarz; Speicheldrüsen, Pankreas und Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen negativ.

Duodenum. Reaction auf Fe ist kaum angedeutet und beschränkt sich auf wenige Leukocyten im Zwischendrüsengewebe.

Dünndarm. Abgesehen von einigen wenigen Stellen ist die Reaction negativ ausgefallen.

Dickdarm. Mehrere blaugefärbte Leukocyten, die in der Tunica propria zerstreut sind; ausserdem noch einzelne blaue Körnchen. Das Epithel ist vollständig frei von der Reaction.

Processus vermiformis. Auch mehrere blaugefärbte Leukocyten. Die solitären Follikel enthalten ebenfalls von der Reaction getroffene lymphoide Zellen.

Knochenmark. Starke Reaction.

Mesenterialdrüsen. Sehr schwache Reaction; nur wenige Lymphsinus enthalten blaugefärbte lymphoide Zellen.

Speicheldrüsen, Haut und Pankreas ergeben negativen Befund.

Die Deutung der Ergebnisse folgt weiter unten.

2. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Warmblütern nach vorhergegangener Abbindung des Ductus choledochus.

Versuch 1 vom 29. X. 1892. Ein Hund von 3600 g wird um 10 h. 30 m. aufgespannt, tracheotomirt und darauf curarisirt. Gleich darauf beginnt die künstliche Respiration. Es wird ein Bauchschnitt von 6 cm Länge in der Mittellinie ausgeführt; darauf Abbinden des Ductus choledochus dicht am Duodenum. Nach Vernähen der Wunde wird das Thier in einen Wärmekasten gebracht, wo ihm im Laufe von einer halben Stunde 350 mg Fe in die linke Vena jugularis eingeführt werden, d. h. ca. **97 mg Fe pro Kilo.** Um 5 h. 30 m. wird das Thier unter Fortsetzung der künstlichen Respiration entblutet aus der Aorta carotis. Darauf gründliche Durchspülung nach der schon oben beschriebenen Methode.

Section. Die Abbindung des Gallengangs ist richtig geschehen. Die Magenschleimhaut zeigt eine geringe Auflockerung. Stärker ist die Auflockerung und Wulstung der Schleimhaut im Dünndarm ausgesprochen; einige Partien sind von schwarzer Färbung. Der Darminhalt ist hier weiss; von Galle ist hier keine Spur vorhanden. Die Dickdarmwand weist auch einige schwärzlich verfärbte Partien auf. Die Galle mit Schwefelammonium behandelt verändert sich nicht in der Farbe. Das Blutserum dagegen wird intensiv dunkel bei Zusatz des Reagens. Die Leber wird damit schwarzgrün, Milz schwarz, Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüsen schwarzgrün, Niere dunkelgrün, Speicheldrüse grün, Pankreas und Haut bleiben unverändert. Der Magen wird dunkelgrün, Duodenum dunkelgrün, Dünndarm grün, Processus vermiformis grün, Dickdarm hellgrün.

Der mikroskopische Befund ergab Folgendes:

Magen. Die Reaction ist zwar spärlich, aber doch vorhanden, und betrifft hauptsächlich die lymphoiden Zellen im subepithelialen Bindegewebe.

Duodenum. Die Reaction ist sehr schwach. An 2—3 Stellen sieht man blaugefärbte Leukocyten, deren Kern besonders stark tingirt ist.

Dünndarm. In demselben ist keine Reaction sichtbar.

Processus vermiformis. An 2—3 Stellen sind schon bei schwacher Vergrösserung intensiv blaugefärbte zusammenhängende Streifen, die durch ihre Verzweigungen sehr an injicirte Gefässe erinnern, sichtbar.

Dickdarm. Bei starker Vergrösserung sieht man an einigen Stellen im subepithelialen Bindegewebe einzelne blaue Leukocyten. Ausserdem sind noch mehrere lymphoide Zellen in den Follikeln vorhanden.

Knochenmark. Die Reaction ist ziemlich intensiv.

Mesenterialdrüse. Sehr schwache Reaction.

Haut. Negativer Befund.

Im nächstfolgenden Versuche handelt es sich zwar nicht um Abbindung des Gallenganges; wohl aber wurde der obere Dünndarm abgebunden und somit der Gallenausfluss in den übrigen Darmtheil verhindert. Es kann daher dieser Versuch in diesem Abschnitte mit erwähnt werden.

Versuch 2 vom 17. XI. 1892. Eine Katze von 2300 g wird um 11 h. aufgespannt und chloroformirt. Darauf wird ein Schnitt in der Nabelgegend vom Nabel nach oben ca. 6 cm lang ausgeführt. Ich beabsichtigte eine in der Nabelgegend vorhandene Hernie abzubinden und somit den Darm in 2 Theile zu theilen, aber es lag das ganze grosse Netz vor, so dass von dieser Stelle abgesehen und statt dessen das Anfangsstück des Dünndarms abgebunden wurde. Nach Verschluss der Bauchwunde erhält die Katze in die rechte Vena jugularis 280 mg Fe, d. h. ca. **122 mg Fe pro Kilo.** Um 4 h. erbricht die Katze und bald darauf stirbt sie.

Um 4 h. 30 m. wird die Leiche, so gut es geht, mit der Kochsalz-Rohrzuckerlösung durchgespült.

Section. Oberhalb der Unterbindungsstelle, also im Duodenum und Magen, ist eine Stauung zu constatiren. Unterhalb der Ligatur ist der Darm blass. Vom Cöcum an beginnen schwarze Streifen in der Schleimhaut aufzutreten. Die Galle wird bei Schwefelammoniumzusatz heller. Der Harn giebt damit eine ziemlich starke Reaction auf Eisen. Der Magen wird damit dunkelgrün, das Duodenum dunkelgrün, der Dünndarm intensiv dunkelgrün, Processus vermiformis grünschwarz, Dickdarm dunkelgrün, Leber und Milz tiefschwarz, Niere schwarz, Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüse dunkelgrün, Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen. Negativer Befund.

Duodenum. Sehr schwache Reaction. Nur wenige blaugefärbte Leukocyten und Körnchen.

Dünndarm. Im Allgemeinen sehr schwache Reaction. In wenigen Zotten befinden sich hie und da zerstreute blaugefärbte Leukocyten und Körnchen.

Dickdarm. Auch nur wenige blaue Leukocyten.

Knochenmark. Reaction ist stark ausgesprochen.

Versuch 3 vom 16. XI. 1892. Ein Hund von 3600 kg wird um 4 h. Nachmittags aufgespannt und durch subcutane Injection von 0,02 Morph. mur. narkotisirt. Darauf ein Bauchschnitt ca. 10 cm lang in der Medianlinie ausgeführt; da aber zum Gallengang schwer zu gelangen war, so wurde der Schnitt noch quer durch den rechten Musculus rectus geführt und darauf der Ductus choledochus dicht am Duodenum abgebunden. Nach dem Vernähen der Wunde wurde dem Hunde in die rechte Vena jugularis 350 mg Fe injicirt, d. h. ca. **97 mg Fe pro Kilo.** In der Zeitperiode bis zum 25. XI. waren keine Störungen eingetreten. Am 25. XI. um 10 h. Morgens Entblutung und darauf eine gründliche Durchspülung der Unterleibsorgane.

Section. An der Operationsstelle keine Entzündung. Die Abbindung des Ductus choledochus ist gelungen. Der Darminhalt ist blass, ohne Spur von Galle. Die Galle bleibt bei Schwefelammoniumzusatz unverändert, ebenso der Harn. Der Magen wird mit dem Reagens schwach grün, Duodenum intensiv dunkelgrün, Dünndarm grün mit dunklen Streifen, Processus vermiformis grün, Dickdarm grün mit dunklen Streifen, Leber, Milz und Knochenmark schwarz, Mesenterialdrüsen schwarz, Halslymphdrüsen grün, Haut unverändert.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Magen. Negativer Befund.

Duodenum. Mehrere im subepithelialen Bindegewebe verstreute blaugefärbte Leukocyten; ausserdem noch isolirte blaue Körnchen.

Oberer Dünndarm. Die Reaction ist nicht ausgesprochen, dennoch aber sind an mehreren Stellen der Tunica propria blaugefärbte Leukocyten zu sehen.

Mittlerer Dünndarm. Es ist keine merkliche Reaction zu constatiren.

Unterer Dünndarm. Hier ist die Reaction nicht stark ausgesprochen; die Träger der Reaction sind ebenfalls die Leukocyten, deren Kerne besonders stark tingirt sind.

Processus vermiformis. Im Zwischendrüsengewebe sind ziemlich viele blaugefärbte Leukocyten nachzuweisen. Auch in den solitären Follikeln sind mehrere eisenbeladene lymphoide Zellen zu sehen.

Dickdarm. Hier ist die Reaction kaum angedeutet und betrifft ebenfalls die lymphoiden Elemente.

Knochenmark. Die Reaction ist sehr stark ausgefallen, analog dem Versuch 2 im vorigen Kapitel.

Mesenterialdrüsen. Auch hier ist die Berlinerblaureaction stark ausgesprochen.

Halslymphdrüse. Dieselbe ist ziemlich eisenhaltig. In mehreren Lymphsinus befinden sich blaugefärbte lymphoide Elemente.

Versuch 4 vom 26. XI. 1892. Einem Hund von 2800 g wird um 11 h. Morgens in derselben Weise, wie den früher angeführten, der Ductus choledochus

abgebunden und darauf in die linke Vena jugularis 210 mg Fe, also **75 mg Fe pro Kilo** injicirt. Um 3 h. 15 m. erfolgt der Tod des Hundes.

Section. Der Gallengang war richtig abgebunden. Ein Stück Duodenum zur makro- und mikrochemischen Untersuchung herausgeschnitten, nimmt, mit Schwefelammonium behandelt, bald eine grüne Farbe an; ausserdem bilden sich darauf noch mehrere schwarze Streifen, die vom grünen Grundton sich deutlich abheben.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Duodenum. Bei schwacher Vergrösserung sieht man intensiv dunkelblau gefärbte Linien und Punkte. Die Anordnung und Verzweigung der blauen Linien erinnern sehr an injicirte Gefässe. Es handelte sich eben um massenhaftes, durch unsere Reaction aus dem Blute ausgefälltes Eisen.

Auch hier bringe ich die Deutung der Ergebnisse später.

3. Versuche mit subcutaner Eiseninjection an Fröschen nach vorhergegangener Abbindung des Gallenganges.

Da es mir an Warmblütern mangelte, da ausserdem analoge Versuche an Kaltblütern sehr wünschenswerth waren, so entschloss ich mich, die Experimente an Fröschen, bei denen die Abbindung des Ductus choledochus viel leichter und sicherer ausgeführt werden kann, fortzusetzen.

Was die Operation selbst betrifft, so wurde sie folgendermassen ausgeführt. Es wurden ausschliesslich Männchen von etwa 40 g Gewicht gebraucht, weil beim Weibchen die vorliegenden Ovarien und Oviducte bei der Operation störten. Die Thiere wurden aufgespannt, die Bauchhaut in der Lebergegend mit einer Pincette gefasst und mit einer Scheere angeschnitten; dann Anschneiden des rechten Musculus rectus in der Längsrichtung in einiger Entfernung von der Mittellinie, um ein Anschneiden und eine Blutung aus der Vena mediana zu vermeiden. Darauf wird aus der Bauchwunde entweder die Gallenblase oder ein Leberlappen herausgepresst. Im zweiten Fall verlängerte ich gewöhnlich den Schnitt, um die Gallenblase herausbefördern zu können; dann wurde die Gallenblase mit einer Pincette gefasst und so stark angezogen, dass man die Verbindung des Ductus cysticus mit dem D. hepaticus zum D. choledochus zu sehen bekam. Der letztere wurde darauf abgebunden und die Wunde vernäht. Nach der Operation wurde den Fröschen 14 mg Fe pro Thier in den Rückenlymphsack eingespritzt. Im Ganzen wurden auf diese Weise 19 Versuche angestellt; von diesen wurden 14 Frösche zum Zweck der makrochemischen Untersuchung nach 3 bis 4 Tagen zum Theil durch Chloroform getödtet, zum Theil entblutet und durchgespült. Die fünf übrigen Frösche kamen zur mikroskopischen Untersuchung. Die Durchspülung geschah folgendermassen: der Frosch wurde zu diesem Zweck curaresirt und in das eröffnete Herz von der Spitze aus nach dem Aortenbulbus hin eine Glascanüle eingeführt, an die sich ein Kautschukrohr, verbunden mit einem Trichtergefäss, anschloss. Darauf wurde die Vena mediana angeschnitten und während der Entblutung die Spülflüssigkeit (Kochsalz-Rohrzuckerlösung) langsam unter mässigem Druck hineingelassen, bis die aus der Vena mediana ausfliessende Menge nahezu farblos wurde. Der herauspräparirte Magen-Darmkanal wurde aufgeschnitten

und in Reagensgläschen mit Schwefelammonium gethan. Zum Vergleich wurde gewöhnlich ein Magen-Darmcanal von mit Eisen vergifteten Fröschen, bei denen aber der Gallengang nicht abgebunden war, herangezogen.

Die makrochemische Untersuchung ergab Folgendes:

1. Schon bei ganz normalen Fröschen ohne Eiseneinspritzung wird das Duodenalstück schwarz gefärbt, während der ganze übrige Magen-Darmcanal unverändert in der Färbung bleibt.

Um zu sehen, wie es sich mit Fröschen, bei denen der Gallengang wohl abgebunden, denen aber kein Eisen zugeführt wurde, verhielt, habe ich zwei Fröschen den Gallengang abgebunden, nach 24 Stunden dieselben getödtet und ihren Magen-Darmtractus in Schwefelammonium gethan. Nach kurzer Zeit schwärzte sich auch bei diesen das Duodenum, während der übrige Theil unverändert blieb.

2. Von den 14 Froschversuchen mit Gallengangunterbindung und nachheriger Eiseninjection ist nur bei zweien die Reaction schwach ausgefallen; bei allen übrigen fiel sie aufs Deutlichste aus. Es bestand kein wesentlicher Unterschied in der dunkel- bis schwarzgrünen Färbung der Därme in den angeführten Froschversuchen von denen derjenigen, denen Eisen ohne vorhergangene Abbindung des Gallenganges applicirt worden war. Bei den meisten war auch der Magen dunkelgrün gefärbt, am intensivsten jedoch fiel die Reaction beständig im Duodenum aus.

Dass in zwei Versuchen die Reaction nur schwach ausgefallen war, glaube ich dem Umstand zuschreiben zu dürfen, dass gerade bei diesen ein grösserer Theil des injicirten Eisens zur Einstichöffnung wieder herausfloss.

Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes:

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen, wie oben erwähnt, fünf Frösche, von denen nur bei einem die Reaction sehr schwach ausfiel, höchstwahrscheinlich auch aus demselben Grunde, wie bei den zwei obengenannten zur makroskopischen Betrachtung gebrauchten Fröschen. Zwei Frösche wurden 4 Tage nach der Eiseninjection entblutet und dürchgespült, die übrigen drei wurden todt nach 2, 3 und 4 Tagen vorgefunden. Um Wiederholungen zu vermeiden, beschreibe ich im Folgenden die mikroskopischen Präparate eines Frosches, der 4 Tage nach der Eiseninjection getödtet wurde. Alles von diesem Gesagte bezieht sich, wenn auch in verschieden starkem Masse, auf die übrigen Froschversuche.

Magen. Die Reaction ist nicht sehr stark ausgefallen, doch sieht man deutlich grössere Haufen von blaugefärbten Leukocyten, sowie auch vereinzelte Reaction tragende lymphoide Zellen; auch freie blaue Körnchen sind sichtbar. Diese blaugefärbte Partien liegen im subepithelialen Gewebe; das Epithel selbst ist von der Reaction nicht betroffen.

Duodenum. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt die sehr stark ausgesprochene Berlinerblaureaction auf. Es ist hier nämlich das Epithel fast sämmtlicher Zotten durch intensiv blaue Linien gestrichelt, ausserdem sind noch die Epithelzellen von einander durch blaue Punkte und Striche geschieden. Im subepithelialen Gewebe sind mehrere grössere und kleinere Haufen von intensiv blauen Körnchen zu sehen. Auch isolirte blaugefärbte lymphoide Zellen mit intensiv blau tingirtem Kern sind sichtbar.

Das zum Vergleich herangezogene Duodenum eines Frosches ergab nur Spuren von Reaction. Es sei hier bemerkt, dass im übrigen Darm eines normalen Frosches die Reaction gar nicht vorhanden war.

Oberer Darm. Die Reaction ist hier bei Weitem nicht so stark ausgesprochen wie im Duodenum, ist dennoch aber sehr deutlich. Das Zottenepithel ist hier von der Blaufärbung fast gar nicht betroffen, dagegen aber mehrere lymphoide Zellen, die im subepithelialen Gewebe verstreut liegen; auch freie kleinere blaue Körnchen, die vereinzelt und in Haufen liegen, sind zu sehen.

Mittlerer Darm. Von diesem kann dasselbe wie vom vorigen gesagt werden.

Unterer Darm. Die Reaction ist in diesem stärker und deutlicher ausgesprochen als in beiden vorigen. Der Hauptort der Reaction ist die Grenze des Epithels gegen die Membrana propria, wo mehrere Reaction tragende Leukocyten und freie blaue Körnchen deutlich zu sehen sind.

4. Deutung der Ergebnisse.

Es ist jetzt meine Aufgabe, aus den von mir gewonnenen und oben beschriebenen Befunden Schlüsse zu ziehen in Bezug auf die Wege und die Art der Eisenausscheidung, resp. Ablagerung im thierischen Organismus nach subcutaner und intravenöser Application des Metalles.

a) Knochenmark.

Während nach den Untersuchungen von Glaevecke das Knochenmark durch künstliche Eisenzufuhr nicht beeinflusst wird, muss ich auf Grund meiner Versuche gerade das Gegentheil behaupten. In den Knochenmarkspräparaten aller meiner Versuchsthiere (Warmblüter) ist die Eisenreaction analog den im hiesigen Pharmak. Institut im Jahre 1886 gewonnenen Befunden von Krysiński für Silber sehr intensiv und deutlich ausgefallen, obgleich die von der Eiseninjection bis zum Tode der Thiere verflossene Zeit eine sehr verschieden lange war. Die Einzelheiten der Ablagerung sind kurz zusammengefasst folgende: massenhaft grosse intensiv blaue Schollen, die durch das ganze Gesichtsfeld zerstreut und so tingirt sind, dass man schwer entscheiden kann, ob sie innerhalb einer Zelle sich befinden oder frei im Gewebe liegen; viele Leukocyten, die durchweg blau gefärbt sind mit besonders stark tingirtem Kern; hier und da blaue Körnchen in grösseren und kleineren Haufen, ein diffuser blauer Hof um die Gefässe; Riesenzellen frei von der Reaction; das ist das Bild sämmtlicher Knochenmarkspräparate meiner Versuchsthiere in etwas stärkerem oder schwächerem Grade. Vergl. die Abbildung Nr. 4 auf Tafel II.

Ich glaube diese oben angeführten Verhältnisse folgendermassen deuten zu können: Das ins Blut gespritzte Eisen gelangt ins Knochenmark sowie auch in andere Organe. Da aber im Knochenmark die Blutcirculation nur äusserst langsam vor sich geht, und da die Capillargefässe keine eigenen Wandungen besitzen, so wird hier das Eisen in grösseren oder kleineren Mengen zum Theil in den Markzellen, zum Theil zwischen denselben stecken bleiben. Darauf beginnen die Leukocyten ihre Thätigkeit: sie beladen sich mit dem zugeführten Eisen und verlassen das Knochenmark auf mir unbekannten Wegen. Es wäre allerdings möglich, dass hierbei die Lymphscheiden der Knochenmarksgefässe eine grosse Rolle spielen. Ich möchte bloss daran erinnern, dass in sämmtlichen Bildern des Knochenmarks, die zur mikroskopischen Untersuchung kamen, die Gefässe einen blauen Hof besitzen. Es wäre sehr gut denkbar, dass diese Blaufärbung auf einer Leukocytenanhäufung in den Lymphscheiden der Adventitia beruht. Wie dem auch sei, es gelangen schliesslich die Leukocyten ins Blut und auf diesem Wege werden sie allmählich zum Darm hin transportirt.

Wie ich oben erwähnt habe, waren die Riesenzellen in sämmtlichen Knochenmarkspräparaten durchweg frei von der Eisenreaction.

Diesen Umstand zu erklären, ist zur Zeit noch unmöglich, da man über die Function dieser Riesenzellen selbst noch im Unklaren ist.

Es fragt sich jetzt nur noch, ob nicht auch im Knochenmark bei normalen Verhältnissen oder bei irgend welchen pathologischen Processen gelegentlich eine durch die gewöhnlichen Reagentien nachweisbare Eisenablagerung zu Stande kommt?

Was das normale Knochenmark betrifft, so konnte ich aus den von mir untersuchten Knochenmarkspräparaten normaler Thiere jedenfalls keinen positiven Schluss auf normale Siderose desselben ziehen; aber es wäre gewagt, auf Grund der wenigen mir zu Gebote stehenden Präparate eine solche Behauptung aufzustellen, um so mehr, als für die Milz eine solche Ablagerung von Wicklein[1]) nachgewiesen ist. Es wäre jedenfalls wünschenswerth, sich eingehender mit dieser Frage zu beschäftigen und Versuche in grösserem Umfange anzustellen.

Ueber die Eisenablagerung dagegen in pathologischen Fällen existiren zahlreiche Untersuchungen von Quincke[2]) und Peters[3]). Der Letztere untersuchte nämlich das Material von 77 Sectionen auf Eisenablagerung und fand Folgendes:

1. 17mal an keinem der Organe Fe-Reaction.
2. 27mal Fe-Reaction in Knochenmark und Milz.
3. 33mal Fe-Reaction in Knochenmark, Milz und Leber.

Er fand die „Siderosis“ der Milz und des Knochenmarks sowohl bei Menschen, die an Marasmus gestorben waren, als bei Individuen jeden Alters, die im Verlauf einer chronischen Krankheit auch ohne Marasmus zu Grunde gegangen waren. Die Ursache der „Siderosis“ ist nach Quincke entweder im gesteigerten Untergang rother Blutkörperchen, oder in der verlangsamten Bildung der neuen rothen Blutkörperchen zu suchen.

Wenn wir diese Befunde zusammenhalten mit dem, was für das Eisen bei intravenöser Eisenzufuhr festgestellt worden ist, so drängt sich nun unwillkürlich der Gedanke auf, dass das künstlich zugeführte Eisen sich überall da ablagert, wo auch unter pathologischen Verhältnissen, ja vielleicht auch unter gewissen normalen Verhältnissen eine Ablagerung von Eisen in leicht nachweisbarer Form stattfinden kann.

b) Magen-Darmtractus.

Wenn wir uns die Ansichten verschiedener Autoren über die Ausscheidungswege des Eisens in Erinnerung rufen, so sind es namentlich Kunkel und Zaleski, die die Galle als Hauptausscheidungsweg für dasselbe betrachten. Ich glaube durch meine Versuche diese Meinung vollständig widerlegt zu haben. Zunächst ist die qualitative

---

[1]) E. Wicklein, Experimenteller Beitrag zur Lehre vom Milzpigment. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. Virchow's Archiv Bd. **124**, 1891.

[2]) H. Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **33**, 1883.

[3]) G. Peters, Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **32**, 1883.

chemische Untersuchung der Galle auf Eisen, die ja bei fast allen meinen Versuchsthieren (Warmblütern) vorgenommen wurde, jedesmal negativ ausgefallen. Ferner ist aus der makro- und besonders mikroskopischen Untersuchung des Magen-Darmtractus meiner ersten zwei Versuchsthiere aus dem Kapitel III, 1, sowie auch sämmtlicher Froschversuche auf eine unzweifelhafte Eisenausscheidung durch die Darmwand zu schliessen. Wie ich schon im literarischen Theil bemerkt habe, existirt aber noch eine Meinung, vertreten von Lussana, der einen intermediären Kreislauf für das Eisen annimmt, d. h. Aufnahme durch den Darm, Ausscheidung durch die Galle, wiederum Aufnahme durch den Darm u. s. w. Schon auf Grund des besprochenen negativen Resultates der qualitativen chemischen Untersuchung der Galle auf Eisen könnte man diese Meinung zurückweisen. Noch mehr aber verliert diese Ansicht an Haltbarkeit, wenn wir die von mir angestellten Versuche mit Abbindung des Ductus choledochus einer näheren Betrachtung unterziehen. Dabei möchte ich die Darmpräparate nur solcher Versuchsthiere mit einander vergleichen, bei denen die Verhältnisse ungefähr gleiche waren. Es kommt hierbei darauf an, dass die injicirte Eisenmenge eine ungefähr gleich grosse ist, dass die Thiere nach der Injection eine ungefähr gleich lange Zeit am Leben blieben und, was wichtig ist, wie ich später auseinandersetzen werde, ob die Thiere entblutet oder nicht entblutet waren. Unter ziemlich gleichen Bedingungen stehen namentlich zwei Thiere, nämlich Versuch 3 aus dem Kap. III, 1 und Versuch 3 aus dem Kap. III, 2. Bei Betrachtung der entsprechenden Präparate dieser Thiere fällt die, wenn auch nicht stark ausgesprochene, doch in ziemlich gleicher Intensität vorhandene Eisenreaction in der Darmwand der beiden auf. Kaum scheint es mir nöthig, dass ich noch auf die Darmpräparate der Froschversuche mit abgebundenem Gallengang hinweise, wo die Eisenreaction in fast sämmtlichen Fällen eine sehr starke war, und die sich durch nichts von denen ohne Abbindung des Gallenganges unterscheiden. Nach allem Obigen scheint mir die Lussana'sche Ansicht vollständig widerlegt zu sein. Dass auch die Magenwand in einigen Fällen die Eisenreaction aufwies, spricht auch natürlich gegen die oben genannte Ansicht.

Ich möchte jetzt auf die Einzelheiten der Eisenausscheidung durch die Darmwand näher eingehen. An dem Duodenalpräparat von Versuch 4, Kap. III, 2, wo das Thier vier Stunden nach Abbindung des Ductus choledochus und Eiseninjection starb, und wo deswegen die Entblutung ausblieb, sind unzweifelhaft die grösseren Blutgefässe mit blauen Massen gefüllt. Es erhellt daraus, dass die Ausscheidung des Eisens durch die Darmwand schon in den ersten Stunden nach der Injection beginnt, wo das Eisen zum Theil noch frei im Blute circulirt. Nur zu dieser Zeit findet auch eine Ausscheidung durch die Niere in locker gebundener Form statt. Wie lange diese directe, der Vermittelung durch Leukocyten nicht bedürfende Ausscheidung durch den Darm dauert, konnte ich aus meinen Versuchen nicht feststellen, ich glaube aber, dass dieselbe ebenso, wie es mit der Niere sich verhält, nur auf wenige Stunden sich erstreckt.

Was geschieht nun weiter? Aus dem Vergleiche der Darmpräparate von Versuch 1 und Versuch 2 aus dem Kap. III, 1 habe

ich den Eindruck gewonnen, dass nicht nur die Lymphgefässe, wie Samojloff zum Schluss seiner Arbeit vermuthet, sondern vielmehr die Blutgefässe der Weg sind, auf dem die allmählige Eisenausscheidung aus der Darmwand zu Stande kommt. Es ist nämlich in den Darmpräparaten von Versuch 2, also vom Hunde, der 194 mg Fe pro Kilo erhalten hatte, die Berlinerblau-Reaction viel schwächer ausgefallen, als in den entsprechenden Präparaten von Versuch 1, d. h. der Katze, die ja nur 97 mg Fe pro Kilo erhielt. Es bestand aber zwischen diesen beiden Versuchen eben der Unterschied, dass die Katze nicht entblutet und durchgespült worden war, während dieses bei dem Hunde wohl der Fall war. Diese Thatsache zusammengehalten mit der, wie ich nochmals hervorhebe, viel schwächeren Reaction beim Hunde, legt mir eben die Vermuthung nahe, dass das Eisen auf dem Wege des Blutgefässsystems ausgeschieden wird; es wird also durch die Entblutung und Durchspülung ein grosser Theil des Metalles weggespült. Ein Theil des Eisens aber wird meiner Meinung nach in der Darmzotte aufgehalten und auf dem Wege des Lymphgefässsystems zurück in den Organismus gebracht. Auf diese Weise lässt sich die, wenn auch schwach ausgesprochene, so doch vorhandene Reaction in der Darmwand derjenigen Versuchsthiere erklären, die entblutet und durchgespült wurden. Für die oben ausgesprochene Meinung spricht noch die colossale Ansammlung von eisenhaltigen Leukocyten in den Mesenterialdrüsen, und zwar in den Lymphsinus derselben, wohin das Eisen nur aus der Darmwand auf dem Wege des Lymphgefässsystems gelangen konnte.

Auf Grundlage des oben Auseinandergesetzten glaube ich das folgende Schema für den „Eisenkreislauf“ aufstellen zu können: das Eisen, welches eingespritzt wird, wird auf dem Wege des Blutgefässsystems zum Theil sofort ausgeschieden, und zwar durch die Niere und die Darmwand; der weitaus grössere Theil wird aber schon in den ersten Stunden nach der Injection in der Leber und der Milz, wie Stender nachgewiesen, und im Knochenmark, wie aus meinen Versuchen erhellt, deponirt. Darauf wird das Eisen mittelst der Leukocyten aus diesen Ablagerungsstätten allmählig zum Darm hin abgeführt, und zwar ist der wahrscheinlichste Gang der, dass die Leukocyten auf dem Wege der die Gefässe begleitenden Lymphscheiden die Organe verlassen, um von dort in den Blutkreislauf zu gelangen. Auf diesem Wege gelangen sie nun in die Darmwand, aus der vielleicht sie selbst oder die von ihnen befreiten Eisenkörnchen zum grösseren Theil ausgeschieden werden; zum kleineren Theil wird aber das Eisen in der Darmwand aufgehalten und mit dem Lymphstrom zurück zum grossen Kreislauf gebracht. Dass die Ausscheidung auf diese Weise über einen längeren Zeitraum sich ausdehnen kann, ist selbstverständlich. Es stimmt auch diese lang andauernde Ausscheidungszeit mit der Angabe von Gottlieb, dass man in der Darmwand noch 19 Tage nach der Injection eine gesteigerte Eisenmenge nachweisen kann, vollkommen überein.

Was die übrigen in der Einleitung erwähnten Ausscheidungsorgane, wie Pankreas, Haut und Speicheldrüse betrifft, so geht aus den von mir angestellten Versuchen hervor, dass durch dieselben wohl gar keine Ausscheidung des eingespritzten Fe zu Stande kommt. In dieser Beziehung stimmen die von mir gewonnenen Resultate mit denen von Glaevecke überein.

c) Lymphdrüsen.

Mesenterialdrüsen. In dem oben über die Art der Eisenausscheidung durch die Darmwand Gesagten ist die Rolle der Mesenterialdrüsen schon erwähnt worden: es wird von ihnen ein Theil des Eisens, und zwar der, der aus der Darmwand auf dem Wege der Lymphe in den Organismus zurückgebracht wird, eine längere Zeit zurückgehalten. Da nun der Ausscheidungsprocess nur äusserst langsam vor sich geht, so muss eine gewisse Zeit nach der Eiseninjection verlaufen, bis eine grössere Eisenanhäufung in den Mesenterialdrüsen zu Stande kommt. Es ist deshalb verständlich, warum eine so starke Anhäufung nur in den Mesenterialdrüsen derjenigen Versuchsthiere vorhanden war, die noch längere Zeit nach der Eiseninjection lebten.

Halslymphdrüsen. Wie aus den zwei zur mikroskopischen Betrachtung gekommenen Präparaten der Halslymphdrüsen ersichtlich, ist in denselben die Eisenreaction, wenn auch nicht stark, doch ziemlich deutlich ausgesprochen. Es handelt sich in beiden Fällen um Thiere, die erst längere Zeit nach der Eiseninjection zur Section kamen, die ausserdem noch entblutet und durchgespült wurden. Wie man nun die Fe-Ansammlung in einigen Lymphsinus der genannten Drüsen deuten soll, ist mir nicht recht klar; vielleicht wird das eingespritzte Eisen in den ersten Stunden nach der Injection, wo es noch frei im Blute circulirt, zum Theil auch in verschiedenen Geweben des thierischen Körpers auf rein chemischem Wege unlöslich oder schwer löslich und wird erst allmählig durch die Lymphgefässe von dort aufgesogen und zu den Lymphdrüsen gebracht, wo es zum Theil zurückgehalten wird, um dann ins Blut zu gelangen. Es ist aber auch möglich, dass das Eisen in den ersten Stunden nach der Injection zum Theil aus dem Blute direct in die Lymphe transsudirt wird und den weiteren Gang in der oben beschriebenen Weise macht.

5. Versuche mit innerlicher Darreichung von Hämogallol, Hämol und Zinkhämol.

Auf die nähere Beschreibung der chemischen Eigenschaften dieser von Prof. Kobert[1]) dargestellten organischen Eisenpräparate verzichte ich, da soeben von meinem Collegen E. Grahe eine Arbeit erscheint, in der die chemische Natur und Eigenschaften eines dem Hämol nahestehenden Körpers auseinandergesetzt wird. Ich begnüge mich damit, nur das Wesentlichste hier anzuführen.

---

[1]) R. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 49.

Hämogallol, Zinkhämol und Hämol sind Producte der Einwirkung reducirender Substanzen auf Hämoglobin oder auf Blut. Das Hämogallol ist mittelst Pyrogallol, das Zinkhämol und Hämol vermittelst Zinkstaub dargestellt worden. Beim Schütteln von Hämoglobinlösungen oder von verdünntem Blut mit Zinkstaub können die Flüssigkeiten bis zur Wasserklarheit entfärbt werden, wobei der gesammte Blutfarbstoff in Form eines braunen Pulvers niedergeschlagen wird. Dieser Körper wurde von Kobert Zinkparhämoglobin genannt. In scharf getrocknetem Zustande bildet er das Zinkhämol des Handels. Wird er nach Abscheidung des Zinks scharf getrocknet, so entsteht das sogen. Hämol des Handels. Versuche über das Verhalten des Zinkhämols bei innerlicher Darreichung liegen noch nicht vor. Dagegen besteht nach den Untersuchungen von Busch, Anselm und Samojloff kein Zweifel, dass das Hämogallol, sowie auch das Hämol in hohem Grade resorbirbar sind. Nur ist noch unklar, welchen Veränderungen die genannten beiden Substanzen nach geschehener Resorption im thierischen Organismus unterliegen.

Wenn wir die von Stadelmann[1]) für das eingespritzte Hämoglobin festgestellte Thatsache, dass davon höchstens 1,9 % in Gallenfarbstoff sich umwandeln, auch auf unsere Präparate beziehen, so fragt es sich, was denn eigentlich aus dem übrig gebliebenen Theile wird? Darüber geben uns bis jetzt nur einige vorläufige Versuche von Kobert[2]) einen Aufschluss. Dieser Autor injicirte nämlich einem Hunde 0,2 g Hb pro Kilo; nach vier Stunden wurde das Thier geschlachtet, gut entblutet und gewogene Theile des Breies der zerriebenen Leber und der Milz unter sorgfältiger Vermeidung von Fäulniss rasch mit viel Wasser ausgewaschen, bis die rothe Färbung und bei spektroskopischer Untersuchung die O^2Hb-Streifen in der decantirten Flüssigkeit verschwanden. Der Brei wurde jetzt auf einem Filter gesammelt, gut abgesaugt und mit gesättigter Lösung von kohlensaurem Ammon oder verdünnter von Schwefelammon verrieben, wobei sehr bald eine Rothfärbung der Mischung eintrat. Diese Mischung, durch ein Filter gelassen, zeigte wiederum O^2Hb-Streifen. Daraus schloss Kobert, dass bei Einspritzung von Hb dasselbe in mindestens zwei Organen aufgespeichert werden kann in Form von in Wasser unlöslichem Hämoglobin, welches man auch Par-Hb nennen kann oder in Form eines diesem ähnlichen Körpers, der von den genannten Ammonsalzen aufgelöst wird. Dass auch schon normaler Weise kleine Mengen von Par-Hb in Leber und Milz vorkommen können, hat Kobert aus der colorimetrischen Bestimmung des ganzen Hb-Gehaltes der Leber und der Milz schliessen müssen, da der gefundene Hb-Gehalt die eingespritzte Hb-Menge übertraf. Eine Wiederholung und weitere Ausführung dieser Versuche ist in Vorbereitung; jedenfalls ist durch dieselben wahrscheinlich gemacht, dass das in den Organismus eingeführte Hb wenigstens in der Leber und der Milz in Form von Par-Hb sich ablagert. Es ist nun zu vermuthen, dass diese Ablagerung auch für die von Kobert dargestellten

---

[1]) E. Stadelmann, Ueber die Folgen subcutaner und intraperitonealer Hämoglobininjection. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **27**, 1890, p. 93.

[2]) R. Kobert, Ueber ein neues Parhämoglobin. Separat-Abdruck aus den Sitzungsberichten der Dorpater Naturf.-Gesellsch. 1891.

zwei Präparate Gültigkeit hat, da ja dieselben nichts weiter sind, als zum Zweck geschmackloser Darreichung und besserer Resorption vorbereiteter Blutfarbstoff.

Zunächst konnte ich die Angabe von Prof. Kobert bestätigen, dass das in Wasser völlig unlösliche Hämol sich in 0,8 %iger Natriumsuperoxydlösung fast rückstandlos (nach 12stündigem Stehen) auflöst, und dass diese mittelst Durchleiten von Kohlensäure abgestumpfte Lösung nach intravenöser Einspritzung und bei normalen Aderlassthieren nicht etwa unverändert im Harn ausgeschieden wird, sondern im Organismus scheinbar verschwindet, also wohl irgendwo aufgespeichert wird nach Analogie des Hämoglobins. Es drängt sich uns nun die Frage auf, ob das in irgend einer Form aufgespeicherte Hämol und Hämogallol destructiven Veränderungen in den Organen unterliegt, d. h. ob Abspaltung von nur noch locker gebundenem, der Blutlaugen- und der Schwefelammoniumreaction zugängigem Eisen zu Stande kommt, eine Vermuthung, die nach den Versuchen von Quincke[1]) mit Blutinjection sehr berechtigt zu sein schien.

Um über diesen Punkt klar zu werden, fütterte ich wochenlang mit Hämol und Hämogallol je eine Katze, ein Kaninchen und einen Hund und versuchte auf dem makro- und mikrochemischen Wege das Eisen in verschiedenen Organen nachzuweisen. Zu demselben Zweck benutzte ich auch die mir überlassenen Organe der von meinem Freunde Sacher wochenlang mit Zinkhämol gefütterten Thiere, wofür ich ihm hiermit meinen Dank ausspreche. Sämmtliche neun Thiere, über welche die nachstehende Tabelle berichtet, blieben dauernd gesund und wurden bei bestem Wohlsein schliesslich getödtet und entblutet.

Thierspecies	Gewicht des Thieres in g	Quantum des Präparates in g	Darin enthaltene Eisenmenge in mg	Wie viel mg Fe pro Kilo	Bezeichnung des Präparates
Kaninchen .	1380	37,5	104	75	Hämogallol
Katze . .	1740	76,5	212	122	
Hund . .	10000	227	431	43,1	
Kaninchen .	1650	42,5	118	70	Hämol
Katze . .	720	42	116	161	
Hund . .	3600	112	311	86	
Kaninchen .	1800	26	68	38	Zinkhämol
Katze . .	5000	56	147	29	
Hund . .	2000	75	197	98	

Die Organe dieser Thiere mit Ausnahme der zwei Hunde (für Hämol und Hämogallol) kamen zur makro- und mikrochemischen Untersuchung, nachdem die Thiere entblutet und durchgespült waren. Es liess sich jedoch weder auf makro- noch auf mikroskopischem Wege

[1]) H. Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **33**, 1883, p. 30.

eine Eisenablagerung in den einzelnen Organen nachweisen, und es unterschieden sich vielmehr die Organe in nichts von denen normaler Thiere; namentlich war von einer Siderose der Leber gar keine Rede. Ich habe infolge dessen die beiden Hunde anderweitig verwendet.

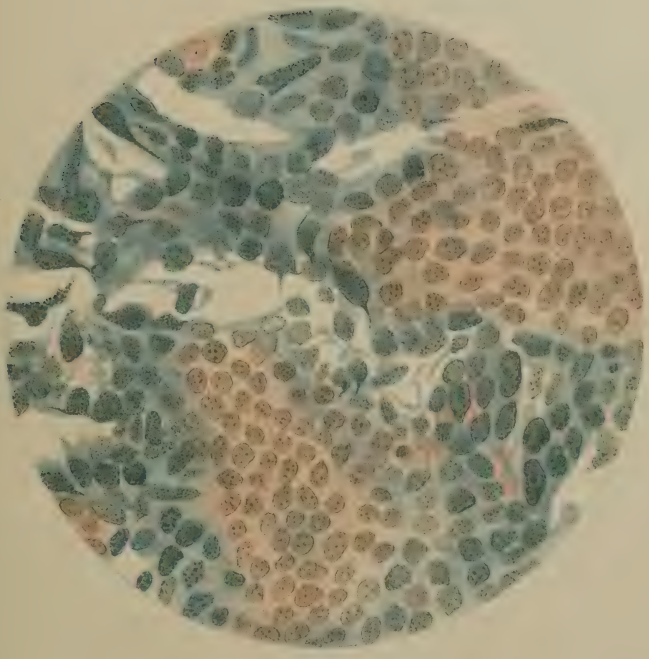
Zu bemerken ist, dass das Schwefelammonium, in welchem Stückchen von Leber, Milz und Knochenmark zum Zweck einer etwaigen Schwärzung gehalten wurden, nach einiger Zeit eine auffallend röthliche Farbe annahm, was bei den entsprechenden Organen der normalen Thiere jedenfalls nicht so stark ausfiel. Diese röthliche Färbung stammt also wohl von Parhämoglobin, welches sich infolge der Darreichung von Hämol und Hämogallol reichlich auf synthetischem Wege gebildet und in den genannten Organen abgelagert hatte, und das sich im Schwefelammonium auflöste, während es beim Durchspülen der Organe mit der Zucker-Kochsalzlösung sich nicht gelöst hatte. Endlich ist noch die dunkle Farbe und die zähe Consistenz der Galle aller Versuchsthiere zu erwähnen, wiederum ein Beweis für die Resorbirbarkeit der genannten Präparate. Ueber die Ungiftigkeit des Zinkhämols zu sprechen überlasse ich meinem Collegen Sacher; ich rede im Nachstehenden hauptsächlich von Hämol und Hämogallol. Es ist anzunehmen, dass diese zwei Kobert'schen Präparate in gewissen Organen (Leber, Milz und Knochenmark) zum Zweck künftiger Blutbildung abgelagert werden und dabei den eventuell schon vorhandenen normalen Par-Hb-Gehalt der genannten Organe vermehren. Eine Abspaltung von locker gebundenem Eisen, das durch die gewöhnlichen Reagentien nachweisbar ist, kommt selbst für die im Harn und im Darm zur Ausscheidung kommenden Antheile obiger Präparate nicht zu Stande. Dafür, dass die Präparate vollständig unschädlich sind, sprechen folgende Thatsachen: das Befinden der Thiere war trotz der colossalen Dosen der einverleibten Präparate, wie sie für den Menschen nie in Betracht kommen können, während der ganzen Zeit der Fütterung das denkbar beste. Einige Thiere nahmen an Gewicht zu, obgleich sie nicht im Wachsthum begriffen waren.

Es soll durch die Versuche dieses Kapitels den Skeptikern, die an die Gefahrlosigkeit der genannten Präparate nicht glauben, wenigstens gezeigt werden, dass dieselben selbst bei monatelanger Fütterung und Einführung ins Blut vollständig unschädlich sind, ja bei anämischen Individuen höchst wahrscheinlich sofort zur Neubildung von Blut verwandt werden, während die gewöhnlichen Eisenpräparate der Pharmakopöe bei dieser Application nicht blutbildend wirken. Durch die Versuche der ersten Kapitel hoffe ich gezeigt zu haben, dass locker gebundenes Eisen, wenn es auf irgend eine Weise in den Kreislauf gelangt, locker gebunden bleibt und ein Fremdkörper für den Organismus ist, der nur langsam und mit Mühe vom Organismus in derselben locker gebundenen Form wieder fortgeschafft wird, wie er aufgenommen worden war.

Fig 1.

Dünndarm vom Frosch.

Fig 2.



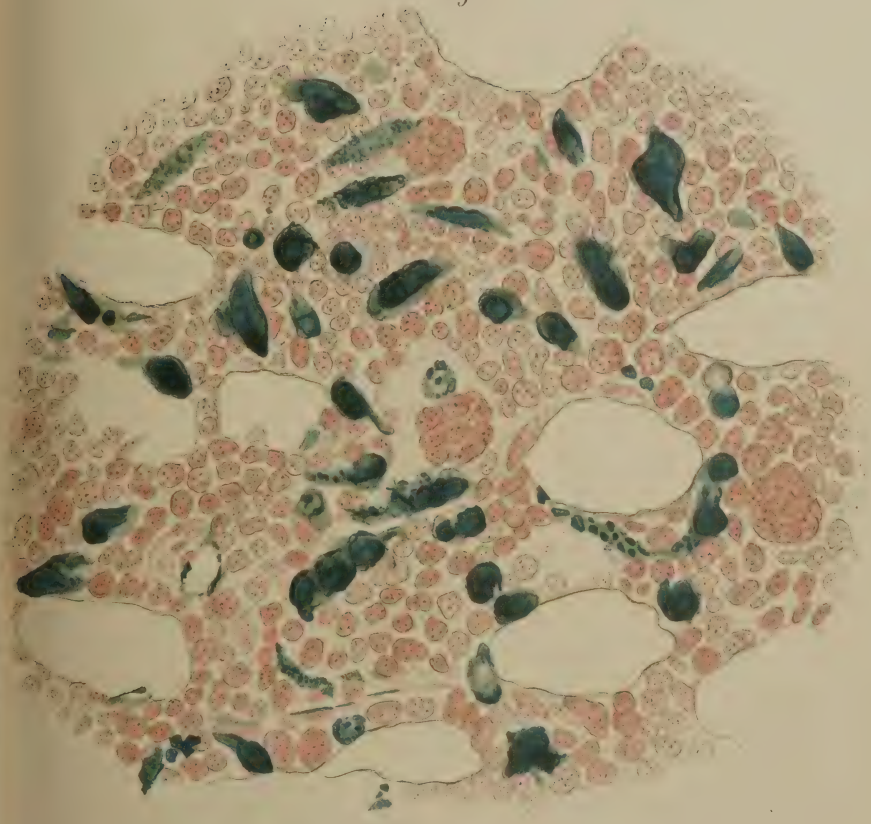
Mesenterialdrüse vom Hunde.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

Fig 3.

Dünndarm der Katze.

Fig 4.



Knochenmark des Hundes.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I, Fig. 2 zeigt uns einen Schnitt durch die S. 73 besprochene Mesenterialdrüse von Versuch 2 bei starker Vergrösserung. Roth erscheinen die Zellen der Markstränge, blau die lymphoiden Elemente in den Lymphsinus, da sie die Träger des Eisens sind. Die Lymphfollikel sind fast eisenfrei.

Tafel II, Fig. 3 zeigt eine Zotte des unteren Dünndarmes von Versuch 1, S. 70, bei starker Vergrösserung. Man sieht im subepithelialen Gewebe massenhaft zerstreute blaugefärbte Körnchen, die zum Theil freiliegen, zum Theil an weisse Blutkörperchen gebunden sind. Ein blauer Leukocyt ist in Ausscheidung begriffen, ein anderer ist schon ausgeschieden.

Tafel II, Fig. 4 zeigt einen Schnitt durch das Knochenmark von Versuch 2, S. 72, bei starker Vergrösserung. Man sieht grosse blaue Klumpen überall in grosser Anzahl; Zellstructur ist an denselben nicht erkennbar. Ausserdem sind noch einzelne blaugefärbte Knochenmarkzellen zu sehen, während die Riesenzellen durchweg frei von Eisenbläuung sind.

IV.

Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze.

Von

A. Sacher aus Witebsk.

A. Einleitung.

I. Geschichtliches.

Wenn auch das metallische Zink erst von Paracelsus entdeckt wurde, so sind doch die in der Natur so reichlich zu findenden Verbindungen dieses Metalles seit uralten Zeiten bekannt. Schon im Papyrus Ebers[1]), dem ältesten Buche über Heilkunde, dessen Abfassung nach Ebers auf die Mitte des 16. Jahrhunderts vor unserer Zeitrechnung zu verlegen ist, finden wir den Galmei als Bestandtheil einiger Recepte. Er wird dort als Mittel gegen einige Augenkrankheiten (Lidabscess, Pterygion), ferner bei Kopfgeschwulst (nach Joachim bei Atherom), und Brustkrankheiten empfohlen und auch als ein die Muskeln des Schenkels geschmeidig machendes Mittel gepriesen. Es haben also die Aegypter die arzneiliche Verwendbarkeit des Zinks gekannt, und ist es daher kaum zu bezweifeln, dass das Zink auch den mit den Aegyptern in so naher Berührung lebenden alten Juden bekannt war, wenngleich wir nach Bibra([2]) in der Bibel keine diesbezüglichen Angaben finden. Den alten Indern dagegen muss das Zink schon bekannt gewesen sein, wenigstens giebt uns Wise([3]) Folgendes an: Die Metalle, welche von den Indern seit alten Zeiten gebraucht werden, sind Quecksilber, Gold, Silber, Kupfer, Eisen, Blei und Zink. Vom Zink heisst es, dass seine Darstellung und Wirkung auf den Organismus der des Kupfers analog sei. Vom Kupfer aber wird gesagt: „Die Präparate des Kupfers sind nützlich beim Fieber verschiedenster Art, besonders beim Intermittens, ferner bei Diarrhöe, Milz-, Leber- und Brustkrank-

[1]) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf die am Ende der Arbeit zusammengestellte Literatur.

heiten. Weiter werden sie gebraucht bei Lepra, Koliken, Hämorrhoidalknoten und Digestionsstörungen, sowie endlich auch um die Zähne zu stärken und zu reinigen."

Dem classischen Alterthum ist das metallische Zink unbekannt geblieben; so finden wir nach Bibra im Homer keine darauf bezüglichen Stellen, obgleich man wohl damals bereits den Galmei benutzte, um das Kupfer zu färben, und obwohl des Messings nach Meyer(4) bereits bei Aristoteles Erwähnung geschieht; Bibra nimmt daher an, dass die antiken Gegenstände, welche absichtlich zugesetzte grössere Mengen von Zink enthalten, nicht von den Griechen stammen. Die in Münzen von unzweifelhaft griechischer Abstammung gefundenen Zinkspuren, lassen sich leicht auf die zur Herstellung derselben benutzten Kupfererze zurückführen. „Unter den Tausenden antiker Gegenstände," sagt in Uebereinstimmung damit K. B. Hofmann(5), „hat man bisher keinen einzigen gefunden, der aus Zink gefertigt wäre, und die Schwierigkeit und Eigenartigkeit der Gewinnung und Bearbeitung dieses Metalles lässt nicht erwarten, dass man einen antiken Zinkgegenstand je finden werde." Wie dem auch sein mag, wir finden immerhin bei Dioskorides(6) und Plinius(7) schon äusserst genaue Angaben über die Gewinnung und Anwendung der Zinkverbindungen, und zwar sind es Cadmia, Pompholyx und Spodos, welche von diesen beiden hauptsächlich beschrieben werden. Gemeint werden unter diesen Bezeichnungen Galmei (Cadmia) und Zinkoxyd (Pompholyx und Spodos). Nach Dioskorides(6) kam die beste Cadmia aus Cypern, und er schreibt derselben adstringirende und geschwürreinigende Wirkung zu. Derselbe Autor giebt uns auch eine ziemlich genaue chemische und mineralogische Beschreibung des Erzes und lehrt die Unterscheidung desselben von anderen Erzen, mit denen es leicht verwechselt werden konnte. Aus der Cadmia wurde die Pompholyx durch einen complicirten Röstungs- und Reinigungsprocess bereitet: es muss nämlich die Cadmia in besonderen Oefen unter Luftzufuhr geglüht werden; der zarteste Theil der Materie wird dabei durch die Glut in die Höhe getrieben und setzt sich als leichte, feine Flockasche an den Ofengewölben ab. Dieses aus der Cadmia gewonnene Product, die Pompholyx, wird dann sehr sorgfältig gewaschen und stellt ein Pulver dar, welches mit Essig behandelt sich auflöst unter Entwickelung eines metallischen Geruches; es bekommt dabei einen sehr ekelhaften Geschmack. Seine Wirkung ist nach Dioskorides eine adstringirende, kühlende, die Geschwüre mit Fleisch ausfüllende, reinigende, zusammenklebende und gelind trocknende. Die Angaben des Plinius(7) stimmen mit denen des Dioskorides fast völlig überein. Auch er unterscheidet einige Arten der Cadmia und gibt dieselbe Art der Gewinnung der Pompholyx an. Auch kannte er schon das Schwefelzink, das, wie er angiebt, beim Glühen des cyprischen Erzes mit gleich viel Schwefel in verschlossenen, irdenen Töpfen, als gelblicher oder röthlicher Rückstand entsteht, welcher getrocknet und geschlemmt grosse Heilkräfte besitzt. Die Cadmia wirkt nach Plinius(7) trocknend und ausheilend, sie hemmt die Flüsse, reinigt die Augen, macht die Haut glatt, heilt die weissen Flecken und Narben der Augen. Mit Honig eingenommen bewirkt sie Erbrechen. Die Pompholyx und der Spodos beseitigen nach demselben Autor

Augenkrankheiten und werden zu Pflastern zugesetzt, welche gelinde kühlen und trocknen sollen. Sie finden ferner ihre Anwendung bei fliessenden Geschwüren, feuchtem Mundausschlage und Krebsgeschwüren. Endlich wusste Plinius auch noch ein dem Bleiweiss ähnliches Product aus dem Zink zu gewinnen. Es bleibt uns noch übrig, von den Schriftstellern dieser Periode den Scribonius Largus[8] zu erwähnen, der diese Zinkerze ebenfalls ziemlich genau kannte. Die Cadmia verwendet er als Augenmittel und zu Wundpflastern, das reine Zinkoxyd aber bei Augenleiden und geschwürigen Processen der Nase, was sehr rationell ist. Im Gegensatz zu den genauen Kenntnissen seiner Zeitgenossen scheint Celsus[9], der ja als Dilettant, und zwar nur über Medicin schrieb, nur sehr wenig vom Zink zu wissen und erwähnt es nur einige Mal als medicinisch verwendbar. Dagegen finden wir bei Galen sehr genaue Angaben über die medicinische Verwendbarkeit der Zinkpräparate. Nach ihm ist das Zink ein weit stärker austrocknendes Mittel als alle trocknenden Dinge, ohne dass es Brennen erregt; daher ist es passend bei Krebsgeschwüren und anderen bösartigen Geschwüren. Man mischt es auch unter Augen-Collyrien und unter Arzneimittel, mit denen man Blähungen, Geschwüre der Augen, Geschwüre der Geschlechtstheile und der Schamgegend heilt. Die Natur der ausgewaschenen Cadmia besteht nach Galen darin, dass sie die gegen die Augen strömende Flüssigkeit trocknet und dieselbe vor dem Durchgange und dem Uebertritt in die Augenhäute selbst hindert.

Mit dem Fortschreiten der Zeit zum Mittelalter scheinen auch die Erfahrungen über die therapeutische Verwendbarkeit der Zinkpräparate sich allmählig vermehrt zu haben, und wir finden bei einem griechischen Schriftsteller des sechsten Jahrhunderts, bei Alexander von Tralles[10] eine überraschend grosse Anhäufung von Receptformeln, in denen der Galmei den ersten Platz einnimmt. Er wendet das Zink als heilende, nicht ätzende Salbe bei den verschiedensten Augenkrankheiten an, und zwar verwendet er dazu den Galmei und die Zinkblumen. Sodann empfiehlt er das Zink bei Entzündungen des Gehörganges, bei Ohrengeschwüren, ferner gegen veralteten Husten und Schwindsucht, bei Mastdarmgeschwüren in Klystierform, um Granulation und Vernarbung derselben zu erzielen. Schliesslich finden wir den Galmei noch als Bestandtheil des sog. Zinnobermittels gegen Podagra, einer Salbe, „welche die Gelenkknoten so beseitigt, dass kein Gedanke an eine Neubildung derselben bleibt“. Bei Paulus von Aegina[11], einem berühmten Schriftsteller des siebenten Jahrhunderts, finden wir über das Zink nur ein paar kleine Notizen; so sagt er: „Pompholyx besitzt trocknende Eigenschaften ohne Schärfe, so dass das Mittel brauchbar ist für carcinomatöse und andere schlechte Geschwüre. Sie ist ferner ein Ingrediens für Augenheilmittel.“ Ganz ähnliche Eigenschaften schreibt er auch dem Spodium zu. Von der seit der Einwanderung der Araber in Spanien beginnenden Blüthezeit der Medicin, deren hervorragendste Vertreter gerade die arabischen Aerzte waren, liesse sich wohl mit Recht erwarten, dass die Kenntnisse über das Zink und dessen medicinische Verwendbarkeit bedeutend gefördert worden wären, doch ist dem nicht so. Der berühmte Gelehrte des dreizehnten Jahrhunderts Ibn-Beithar[12] scheint vom Zink

kaum mehr zu wissen als Dioskorides, dessen Capitel über die Zinksalze er in fast wörtlicher Uebersetzung citirt, ohne von sich aus Neues hinzuzufügen. Ebenso verhält es sich mit den übrigen arabischen Schriftstellern Serapion, Avicenna, Averrhoes, Ali Ben Abbas u. s. w.; sie alle begnügen sich, wie Francis Adams[11] sagt, damit, die Angaben des Dioskorides und Galen abzuschreiben, und weichen nur insofern von denselben ab, als sie unter dem jetzt auftauchenden Namen Tutia alles das zusammenfassen, was die Griechen mit den Bezeichnungen Pompholyx und Spodos von einander unterschieden hatten. Der mit den arabischen Aerzten und ihren Schriften sehr vertraute persische Gelehrte Abu Mansur Muwaffak bin Ali Harawi[13], der vor Ibn-Beithar lebte, weiss von dem Zink nicht mehr als seine arabischen Vorbilder und erwähnt den Zinkvitriol unter dem Namen Zâdsch; es wirkt derselbe nach ihm adstringirend und brennend, trocknet die feuchte Krätze, stillt das Nasenbluten, das Bluten aus Wunden und beseitigt den Erbgrind. Auch die Tutia (pers. Tûtiyâ) wendet er als Streupulver bei Augenkrankheiten an. Ueber Dschest siehe p. 92.

Gehen wir jetzt zur neueren Zeit über, so war es Paracelsus, der in der ersten Hälfte des sechzehnten Jahrhunderts der ganzen Chemie eine neue Richtung gegeben hat und auch für die medicinische Wissenschaft von grösster Wichtigkeit war. Diesem Manne hat auch das uns interessirende Metall seine Darstellung und Benennung zu verdanken. Zwar wird die Darstellung des metallischen Zinks aus dem Galmei in den Schriften des Albertus Magnus[14] und des Basilius Valentinus wohl erwähnt; als eigentlicher Entdecker desselben ist aber doch Paracelsus anzusehen. Im siebzehnten Jahrhundert lernte man das Zink in Europa im regulinischen Zustande kennen. Es wurde zu jener Zeit aus Indien, aus China, Bengalen, Malakka und Malabar eingeführt und weisses Zinn genannt. Man verwechselte es oft mit Wismut und nannte es auch Spelter oder Spiauter, welche letzte Bezeichnung nach Bibra aus dem Indischen herzustammen scheint. Im achtzehnten Jahrhundert lehrte Marggraf[4] die leichtere Gewinnung des Zinks aus dem Galmei in geschlossenen Räumen bei möglichstem Abschluss der Luft, und machte dadurch dieses nützliche Metall der Industrie zugänglicher. Die technische Gewinnung des Metalles im Grossen begann erst im Jahre 1807 in Belgien, als der Abt Dony[15] die Flüchtigkeit des Zinks entdeckte. Seit der Zeit ist die jährliche Production des Zinks allein in Deutschland auf 140 Millionen Kilogramm gestiegen.

Von den übrigen Zinkverbindungen wurde das Chlorzink zuerst von Glauber im Jahre 1648 in unreinem Zustande als Oleum Lapidis calaminaris durch Lösen von Galmei in Salzsäure dargestellt. Die sog. Zinkbutter, Butyrum Zinci, d. h. wasserfreies Chlorzink, bereitete Hellot 1735 durch Destillation von Zinkoxyd mit Salmiak; das gleiche Präparat erhielt Pott 1741 durch Destillation von Zink mit Quecksilberchlorid. Das Zinksulfat wurde unter dem Namen weisser Vitriol schon im fünfzehnten Jahrhundert von Basilius Valentinus beschrieben. Die Darstellung geschah damals in Goslar am Harz durch Auslaugen gerösteter Zinksalze. — Die Bestandtheile des Zinkvitriols sind jedoch erst 1735

durch Brandt, welcher denselben durch Auflösen von Zink in verdünnter Schwefelsäure bereitete, mit Sicherheit erkannt worden.

Es ist vielleicht noch von Interesse, am Ende dieses Abschnittes eine Zusammenstellung der Benennungen des Zinks bei einigen Völkern, wie sie sich bei Honigberger[16] angegeben findet, wiederzugeben; unser Metall heisst

Türkisch	Arabisch	Persisch	Indisch und Kaschmir
tutia madeni	rue, roh	dschest	dschest.

II. Vorkommen des Zinks in der Natur.

Das Zink ist in der Natur sehr reichlich vertreten. Es findet sich im Mineralreiche nicht in gediegenem Zustande, sondern nur in Gestalt seiner Verbindungen. So kommt es hauptsächlich als kohlensaures Salz: $ZnCO^3$, im Galmei und im Zinkspath, als Schwefelzink: ZnS, in der Zinkblende, und in kleinerer Menge als kieselsaures Zink in dem ebenfalls Galmei genannten Kieselzinkerz: $2ZnO \cdot SiO^2 + H^2O$ und im Willemit: $2ZnO \cdot SiO^2$ vor. Selten finden sich Rothzinkerz: unreines Zinkoxyd, Zinkspinell oder Gahnit: $ZnOAl^2O^3$, Zinkblüthe: $ZnCO^3 + 2Zn(OH)^2$, Zinkvitriol: $ZnSO^4 + 7H^2O$ etc.

Im Pflanzenreiche ist das Zink nur wenig verbreitet. Braun[17], welcher die reiche Flora an den Ufern des Rheins in Preussen untersuchte, wurde dabei auf ein Species der Gattung Viola aufmerksam. Es handelte sich, wie Garcke[18] später nachgewiesen hat, um Viola lutea Sm., var. multicaulis Koch, s. Viola calaminaria Lejeun. Braun setzte voraus, dass diese Pflanzenart, welche auf einem galmeireichen Boden vegetirt, Zink enthält. Die Untersuchungen von Bellingrodt, die auf Braun's Vorschlag unter Monheim's Leitung in Aachen ausgeführt wurden, haben diese Voraussetzung in der That bestätigt. Im Jahre 1877 haben Lechatier und Bellamy[19] Zn in vegetabilischen Nahrungsmitteln, in Getreidekörnern, im amerikanischen Mais, in der Gerste, den Wicken und weissen Bohnen nachgewiesen. Weiter soll unser Metall, trotzdem es nach Knop auf Pflanzen giftig wirkt, nach den Beobachtungen von Risse in allen Pflanzen vorkommen, welche in Altenberg bei Aachen auf zinkreichem Boden wachsen. Der Zinkgehalt derselben war recht hoch: so enthielten in Procenten der Trockensubstanz Thlaspi alpestre in der Wurzel 0,167 ZnO (= 1,66 % der Gesammtasche), der Stengel 0,385 ZnO (= 3,28 % der Asche), die Blätter 1,50 ZnO (= 13,12 % der Asche). Auch Viola tricolor, Armeria vulgaris und Silene inflata wurden zinkreich gefunden und zwar in allen Theilen. Weiter wurde Zn von Forchhammer in dem Holz einiger Bäume nachgewiesen.

Auf das Vorkommen von Zink in animalischen Gebilden ist nur in der letzten Zeit die Aufmerksamkeit gerichtet worden. So haben Raoult und Breton[20] zur Sitzung der Akademie der

Wissenschaften und der Pariser Chemischen Gesellschaft vom 2. November 1877 eine Arbeit eingereicht, welche Untersuchungen über das Vorkommen von Zink und Kupfer im Menschenkörper enthält. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende:

In einem Kilogramm	Kupfer	Zink
der a) Eingeweide eines Ertrunkenen . . .	Spuren	keine
„ b) Leber eines an Diabetes Verstorbenen	3 mg	10 mg
„ c) Leber eines Phthisikers	15 mg	30 mg
„ d) Leber einer jungen Frau	7 mg	34 mg
„ e) Leber eines Greises	10 mg	76 mg

Noch in demselben Jahre ist es den schon früher erwähnten Lechatier und Bellamy ([19]) gelungen, aus einer 1780 g wiegenden Leber eines an typhoidem Fieber gestorbenen Mannes 20 mg Zinkoxyd zu gewinnen. Die Analyse der Leber eines an Phthisis Gestorbenen ergab dasselbe Resultat. In 913 g Muskelgewebe eines Ochsen fanden sie 30 mg, in einer 1050 g wiegenden Kalbsleber ebenfalls Zinkoxyd. 18 hartgesottene und geschälte Hühnereier, 1152 g wiegend, enthielten 20 mg Zinkoxyd. Die Untersuchungen von Mazkewitz ([21]), die das Gehirn und Rückenmark, Lungen und Herz, Leber und Milz, ebenso die Musculatur eines jungen Hundes auf Zink betrafen, ergaben in dieser Hinsicht negative Resultate. Dagegen wurden von H. Fleck ([22]) wägbare Mengen von Kupfer und Zink in Leichentheilen aufgefunden unter Umständen, wo die Möglichkeit einer Vergiftung durch Kupfer oder Zink ausgeschlossen blieb.

III. Darstellung und chemische Eigenschaften des Zinks und der in der Medicin gebräuchlichsten Zinkpräparate.

I. Das metallische Zink wird gewöhnlich aus dem Galmei, welcher zuweilen grössere Lager z. B. in Polen, Galizien und einigen Gegenden an den Ufern des Rheins bildet und in bedeutenden Massen in Belgien, England und Russland (Kaukasus) vorkommt, gewonnen. An der Luft bleibt das Zink unverändert, selbst an sehr feuchter Luft bedeckt es sich nur ganz allmählig mit einem sehr dünnen Ueberzuge von Oxyd. Das Zink wird daher zur Anfertigung vieler Gegenstände und als Blech zur Dachbedeckung benutzt. Die näheren Untersuchungen aber über die Wirkung des Zinks auf Säuren, die dabei entstehende Bildung von Salzen, welche in gewissem Grade giftige Eigenschaften besitzen, haben die Anwendung des Zinks in der Praxis eingeschränkt, besonders in den Fällen, wo die in Zinkgefässen aufbewahrten Flüssigkeiten Säuren enthalten oder entwickeln können. Anderseits haben die Beobachtungen an erkrankten Arbeitern in den Hüttenfabriken, wo die Luft nicht selten sehr viel Staub oder Dämpfe von Zinkoxyd enthält, dazu Anlass gegeben, die Wirkungen der Zinkdämpfe und Zinkverbindungen auf den Organismus genauer zu studiren.

II. Zinkoxyd. Von diesem werden in der Medicin nach Husemann zwei auf verschiedenen Wegen dargestellte Präparate verwendet.

1. Zincum oxydatum, sicce paratum. Das fabrikmässig durch Verbrennen von Zink an der Luft bereitete Zinkoxyd des Handels (Zinkweiss), ZnO, ist ein weisses, lockeres, amorphes, unschmelzbares Pulver, welches beim Erhitzen gelb wird und sich nicht in Wasser, wohl aber in Säuren löst. Es dient ausschliesslich als Streupulver bei einigen Hautkrankheiten und zur Darstellung protectiver Salben und Pasten. Das zweite Präparat ist das

2. Zincum oxydatum purum, auch als Zincum oxydatum via humida paratum bezeichnet, weil es im Gegensatze zu dem nur zum äusseren Gebrauche dienenden unreinen Zinkoxyd durch Fällen von Zinksulfatlösung mit Natriumcarbonat und Glühen des Präcipitats erhalten wird, bildet ein zartes, geruch- und geschmackloses Pulver, das beim Erhitzen citronengelb wird und beim Erkalten seine weisse Farbe wieder annimmt, und welches in Wasser fast unlöslich ist, dagegen leicht in Säuren sich löst. Es gilt seit alter Zeit als besonders beruhigend für das Nervensystem (Opium minerale der alten Schule) und wird auch jetzt noch bei convulsivischen und schmerzhaften Nervenleiden verordnet.

III. Zinkchlorid. Das Chlorzink, $ZnCl^2$, durch Lösen von Zink, Zinkoxyd oder Zinkcarbonat in reiner Salzsäure dargestellt, bildet ein weisses Pulver oder weisse Stengelchen, welche an der Luft leicht zu einer ölartigen Masse zerfliessen. Es löst sich leicht in Wasser, Weingeist und Aether. Zinkchlorid ist das geschätzteste aller metallischen Aetzmittel. Allgemein bekannt sind die aus Chlorzink mit gleichen Theilen Roggenmehl bestehende Canquoin'sche und die chlorzinkhaltige Landolfi'sche Aetzpaste. Seine fäulnisswidrige und desodorisirende Wirkung hat namentlich in England dem Mittel ausgedehnte Verwendung zu Desinfectionszwecken verschafft.

IV. Zinksulfat. Das schwefelsaure Zink, $ZnSO^4 + 7H^2O$, bildet grosse, farb- und geruchlose, herbe und widerlich metallisch schmeckende, rhombische Prismen, welche in trockener Luft langsam verwittern und sich in 0,6 Th. Wasser zu einer sauer reagirenden Flüssigkeit von scharfem Geschmacke lösen, dagegen in Weingeist kaum löslich sind. Am häufigsten kommt das Zinksulfat wegen der adstringirenden und styptischen Wirkung diluirter Lösungen bei Schleimhautentzündungen in Anwendung. Auch ist es ein prompt wirkendes Brechmittel und besitzt ein bedeutendes Desodorisations- und Desinfectionsvermögen.

V. Zincum valerianicum. Das wasserfreie, neutrale, baldriansaure Zink, dem man wegen seines Baldriansäuregehaltes besondere Heilkraft beimass, bildet kleine, weisse, perlmutterglänzende, sich etwas fettig anfühlende, nach Baldriansäure riechende und herbe, metallisch schmeckende Krystalle, die nahezu 30 % Zinkoxyd enthalten. Es löst sich in 90 Th. kalten und schwieriger in heissem Wasser und in 60 Th. 80%igen Weingeistes.

VI. Zincum aceticum. Das essigsaure Zink, $Zn(C^2H^3O^2)^2 + 2H^2O$, bildet farblose, tafelförmige oder blätterige in 2,7 Th. kalten

Wassers lösliche Krystalle. Es wirkt dem Zinksulfat analog und erregt, innerlich genommen, in denselben Gaben Erbrechen.

VII. Die übrigen Zinkpräparate: Zincum ferrocyanatum, Zincum lacticum, Zincum phosphoratum, Zincum tannicum u. a. sind von geringer Bedeutung und kommen nur selten zur Anwendung.

B. Die bis jetzt vorliegenden Angaben über die Giftwirkungen des Zinks und seiner Verbindungen.

I. Ueber metallisches Zink.

Das metallische Zink hat in ungelöstem Zustande keine besondere Wirkung auf den thierischen Organismus. Auch der metallische Zinkstaub entsteht nach Hirt([23]) wohl in keinem Gewerbe- oder Fabrikbetriebe in einer Weise, dass davon irgend welche Einwirkung auf die Lungen zu erwarten wäre. Es bietet uns deshalb das metallische Zink in dieser Hinsicht weniger Interesse als das Zinkoxyd und verschiedene Zinksalze, die durch Vereinigung desselben mit anorganischen und organischen Säuren entstanden sind. Die Anfertigung jedoch von verschiedenen Geräthen aus Zink zur Aufbewahrung und Bereitung, sowie zum Messen verschiedener Flüssigkeiten und Speisen, hat schon längst die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gerichtet.

Schon Orfila([24]) weist, indem er die Untersuchungen von Vauquelin und Deyeux anführt, darauf hin, dass das Zink von Wasser, Essig- und Citronensäure, Salmiak, Kochsalz und Butter angegriffen wird, wenn es mit denselben längere Zeit sich in Berührung befindet, oder gekocht wird. Die dabei entstehenden Zinkverbindungen sollen nach Orfila, innerlich genommen, nicht selten Erbrechen oder Durchfall hervorrufen. Auch Husemann([25]) will die Anwendung von Zinkgefässen aus der Praxis abgeschafft wissen. Er stützt sich dabei auf die Untersuchung von Schäufelle, Chevalier und Payen, welche nachgewiesen haben, dass die meisten Speisen und Getränke aus nicht emaillirten Zinkgefässen Zink in sich aufnehmen, so Branntwein, Wein, Orangenblüthenwasser, Essig, magere und fette Fleischbrühe, saure Milch, Selterswasser, Salzwasser, selbst gewöhnliches und destillirtes Wasser. Heije([26]) beobachtete ebenfalls einen Uebergang des Zinks in Lösung beim Kochen desselben mit Essig, gewöhnlichem und destillirtem Wasser und räth deshalb sehr von der Anwendung dieses Metalles zu Haushaltungszwecken ab. Duflos und Hirsch([26]) machen auf die Bildung des milchsauren Zinks in der in Zinkgefässen aufbewahrten Milch aufmerksam. In einer späteren Auflage, vom Jahre 1853, berichtet der Uebersetzer von Orfila einen Fall der schädlichen Wirkung des in Zinkgefässen aufbewahrten Weins. Mehrere Personen, die denselben getrunken hatten, bekamen nach einiger Zeit heftige Schmerzen in der Magengegend und Erbrechen. Bouchardat und Fonssagrives([27]) haben den Inhalt von Zinkgefässen untersucht und folgende Massregeln vorgeschlagen:

1. Die löslichen Zinksalze (essig-, schwefel-, apfel-, salpetersaures Zink), welche in hinreichender Menge bekanntlich Erbrechen erregen, haben, wenn sie in sehr kleinen Dosen in den Organismus gelangen, selbst, wenn dieses längere Zeit hindurch geschieht, keinen nachtheiligen Einfluss auf denselben; jedoch dürfen Küchengefässe weder aus Zink angefertigt, noch mit solchem emaillirt werden.

2. Unlösliche Zinkverbindungen bewirken nur in sehr grosser Menge Verdauungsstörungen und scheinen sich auch im Organismus nicht anzuhäufen.

3. Das Wasser nimmt bei längerer Berührung mit metallischem Zink fast unlösliche Verbindungen desselben auf (Hydrat, Oxyd und Hydroxyd und Hydrocarbonat), beim Ablaufen von Zinkdächern zuweilen auch eine kleine Menge Ammoniak-Zinkat. Alle diese Substanzen gehen aber in so geringer Menge in das Wasser über, dass sie keinen nachtheiligen Einfluss auf den Organismus haben können.

4. Dächer oder Fallröhren aus Zink können daher zur Sammlung von Wasser in Cisternen ohne Nachtheil benutzt werden und Behälter aus verzinktem Eisenblech sind solchen aus gewöhnlichem Bleche weit vorzuziehen, das Wasser bleibt darin klarer und die Gefässe werden durch die Verzinkung vor der sonst schnell eintretenden Abnutzung geschützt.

Zu ganz anderen Resultaten aber kam Dr. Ziurek ([28]) in Berlin. Er digerirte 8½ □″ metallisches Zink 4 Tage lang mit je 200 ccm Brunnenwasser, Wasserleitungswasser und Wasserleitungswasser mit Zusatz von 10 g Chlornatrium und fand in drei verschiedenen Proben 17, nahezu 11 und 27 mg Zink. Dieser Gehalt an Zink stieg aber auf je 54, 22 und 78 mg, wenn je 1 Liter von den drei erwähnten Wassersorten mit der angegebenen Quantität Zink gekocht und die Flüssigkeit auf 100 ccm eingedampft wurde. Es ergiebt sich mithin, dass Wasser, in Zinkgefässen aufbewahrt, dieses Metall löst und zwar unter sonst gleichen Umständen, um so mehr, je reicher es an Chlorverbindungen, resp. je ärmer es an kohlensaurem Kalk ist, sowie, dass durch Kochen das Zink nicht nur nicht ausgefällt, sondern die Zinkaufnahme durch Kochen in solchen Gefässen noch erhöht wird. In längere Zeit hindurch in einem nicht angestrichenen Zinkbehälter aufbewahrtem Brunnenwasser, das nur 48 mg Chlorkalium und Chlornatrium auf den Liter enthielt, fand Ziurek 10 mg Zink im Liter. Man kann jedoch bei dem oftmals beträchtlich grösseren Gehalte der verschiedenen Brunnenwässer an Chlorverbindungen auf das Vorkommen einer weit bedeutenderen Menge von Zink in denselben schliessen, wenn sie in solchen Behältern aufbewahrt werden. Da nun die Verwendung solchen Wassers zum Trinken und Kochen als unzulässig bezeichnet werden muss, so hält es Ziurek für zweckmässig, dass folgende beiden Vorsichtsmassregeln bei Benutzung von Wasserbehältern aus Zink von Seiten der Behörden der allgemeinen Beachtung empfohlen werden:

1. Die Mündung der Abflussröhre, durch welche das Wasser aus dem Bassin in die Röhrenleitung geführt wird, darf nicht über das Niveau des Bassinbodens hinausstehen, wenigstens nur so, dass sich nicht permanent Wasser in dem Bassin befindet.

2. Die Zinkbehälter müssen innerlich mit guter Oelfarbe, und zwar nicht mit Mennige, Bleiweiss oder Zinkweiss, sondern mit Ockerfarbe oder mit Asphaltlack bestrichen werden.

Pettenkofer ([25]) weist auf die Gefahr des von Zinkdächern rieselnden Regenwassers, von welchen es nicht unbedeutende Quantitäten Zink aufnehmen kann, hin; 3 kg enthielten nach dreimaligem Ueberrieseln 88 mg Zink. Auch in der sonstigen Literatur fehlt es

nicht an Mittheilungen über den Zinkgehalt des Trinkwassers und verschiedener in Zinkgefässen aufbewahrten Flüssigkeiten und dadurch bedingte Vergiftungen. So hat Boardman([29]) in einer Gallone (4,5 Liter) des in Gefässen aus galvanisirtem Eisen aufbewahrten Wassers 1 g Zink gefunden. Er meint, dass diese Menge zu gering sei, um Schaden zu verursachen, wobei aber die Möglichkeit einer chronischen Vergiftung von ihm ganz unberücksichtigt geblieben ist. Jaillard([30]) hat in Algier Vergiftungen mit einem Essig constatirt, in dem bis 3,2 % Zink nachweisbar waren. Derselbe war eine Zeit lang in Zinkgefässen aufbewahrt. Fleck([31]) widerräth den Gebrauch der Zinkgefässe als Milchbehälter wegen der Bildung des giftigen milchsauren Zinks. Heaton([32]) berichtet über den Zinkgehalt des Wassers einer städtischen Wasserleitung, deren Röhren aus mit Zink überzogenem Eisen bestanden. Das Zink war als Carbonat durch Kohlensäure gelöst vorhanden. Knop([33]) hat einen Essig untersucht, der in 100 ccm die nicht zu unterschätzende Menge von 0,67 g Zink, welche von einer Benutzung von Zinkgefässen herrührten, enthielt. Deros([34]) fand im Vinum Absinthii, der in Zinkgefässen bereitet wurde, einen krystallinischen Niederschlag von Zinktartrat. Aehnliche Fälle wurden von Snyders([35]), Fokker([36]) und Anderen beschrieben.

Bei der Besprechung der Wirkung des metallischen Zinks auf den thierischen Organismus muss noch jene Krankheit erwähnt werden, die unter dem Namen Zinkfieber, Giessfieber, brass founders ague bekannt ist.

Diese Krankheit ist eine Folge der Einathmung heisser Zinkdämpfe und ist von jener mehr chronischen Affection streng zu unterscheiden, welche in Folge des eingeathmeten Zinkoxyd-Staubes zu Stande kommt. Bei Arbeitern, welche nur mit Zinkstaub, nicht aber mit Zinkdämpfen in Berührung kommen, beobachtet man das Zinkfieber nach Hirt([23]) nicht. Der eben genannte Autor, welcher an sich selbst das Gussfieber zweimal durchgemacht hat, beschreibt dasselbe folgendermassen: „Wenige Stunden nach dem Giessen macht sich ein eigenthümliches unbehagliches Gefühl im ganzen Körper bemerkbar, mehr oder minder heftige Rückenschmerzen und allgemeine Abspannung nöthigen zum Aufgeben der gewöhnlichen Beschäftigung; während die Schmerzen bald an dieser, bald an jener Stelle auftreten, ist weder an Puls noch an Respiration etwas Auffälliges zu bemerken. In kurzer Zeit, gewöhnlich sofort nachdem Patient das Bett aufgesucht hat, stellt sich Frösteln ein, welches sich zu einem länger dauernden Schüttelfrost steigert. Nun erreicht der Puls innerhalb ½ bis 1 Stunde 100—120 Schläge in der Minute. Quälender Husten, verbunden mit einem wunden Gefühl auf der Brust, Stirnkopfschmerz treten auf. Sobald reichlicher Schweiss sich zeigt, beginnt das Stadium des Nachlassens, der Kranke fällt in einen mehrere Stunden dauernden Schlaf, aus welchem er genesen, oder wenigstens gebessert, aufwacht.“ Unter den Giessern giebt es viele, welche das Gussfieber 20 und mehr Mal überstanden haben. Gewöhnung an die einwirkende Schädlichkeit tritt höchst selten, wohl niemals ein; wer das Fieber einmal durchgemacht, hat die Aussicht auf jedesmalige Erneuerung desselben, wenn ein Guss vorgenommen wird. Bei den in Zinkhütten beschäftigten Arbeitern

ist das Zinkfieber nach Hirt höchst selten, viel häufiger bei denen, die neben Zink noch andere Dämpfe, z. B. Kupfer inhaliren (Messingarbeiter, Gelbgiesser u. s. w.). Es liegt deshalb der Gedanke nahe, dass man in dieser Krankheit eine acute, durch Zink-, Kupfer- und andere Dämpfe erzeugte Metallvergiftung vermuthen darf. Vergl. übrigens auch S. 100.

II. Ueber Zinkoxyd.

Ueber die Wirkung des Zinkoxyds, als eines schwer löslichen Präparates, finden wir in der Literatur sehr verschiedene, zuweilen einander widersprechende Angaben. Diese Widersprüche lassen sich nach Michaelis[37] dadurch erklären, dass es einigen Untersuchern nicht gelungen ist, die Anwesenheit des Zinks in den Ausscheidungen des Organismus nachzuweisen. Anderseits liess sich Heller[38], wie es Schlossberger[39] bewiesen hat, von den Resultaten seiner Analyse hinreissen und behauptete, dass das Zinkoxyd in den Magenflüssigkeiten vollkommen unlöslich sei und den Magendarmcanal unverändert passire, so dass es in derselben Quantität, wie es eingeführt wurde, im Koth wieder nachgewiesen werden könne. Es liess sich bei Einführung von 7,5 g Zinkoxyd nur eine Differenz von 0,25 g constatiren; der Harn war dabei zinkfrei. Die sehr genauen und höchst präcisen Untersuchungen aber von Werneck[40] an 15 gesunden Personen und an sich selbst, von Michaelis[37] an sich und Thieren, von Schlossberger[39] mit Analyse des Harns und Koths auf Zink, führten zu einer anderen Ansicht und erklärten in vielen Hinsichten die Wirkung des Zinks auf den thierischen Organismus.

1. Beobachtungen an Menschen.

a) Wir besprechen zunächst die nach innerlicher Einnahme beobachteten Wirkungen. Wie schon erwähnt, untersuchte Werneck[40] an sich selbst die Wirkung des Zinkoxyds. Zum ersten Mal nahm er 4mal des Tages 0,25 g Zinkoxyd; nach 2 Tagen nahm er zum zweiten Mal im Laufe von 10 Stunden 3,5 g. Die Symptome waren: Aufstossen, Uebelkeit, Schmerzen in der Herzgrube, Durst, kleiner, krampfhafter Puls, von Zeit zu Zeit Herzklopfen, momentanes Angstgefühl, Schwindel, fliegende Hitze, Kopfschmerz, Schluchzen, Krämpfe der Extremitäten; nach einigen Stunden traten flüssiges, galliges Erbrechen und flüssige Ausleerungen auf, welchen eine grosse Schwäche, allgemeine Abgeschlagenheit und unruhiger Schlaf folgten. Am folgenden Morgen schwanden nach einer reichlichen Ausdünstung alle Krankheitssymptome. Michaelis[37] fand, dass das auf nassem Wege dargestellte Zinkoxyd stärker wirkt, als das auf trockenem Wege dargestellte Präparat. Er machte vergleichende Untersuchungen an sich selbst und bekam folgende Resultate.

Nach der Einnahme von je 0,125 g im Laufe von 4 Tagen des auf nassem Wege dargestellten Präparates waren keine Veränderungen wahrzunehmen. Er

stieg mit der Dosis bis auf 0,2 g; nach dem dritten Pulver entstand Druck in der Herzgrube und Verminderung des Appetits. Bei 0,25 g entstand Hunger, Aufstossen, Uebelkeit, Verstopfung; am folgenden Tage trat bei derselben Dosis ausser Uebelkeit und Kopfschmerzen noch zweimal galliges Erbrechen ein. Er setzte das Mittel 14 Tage lang aus, um nach dieser Zeit eine gleiche Probe mit dem auf trockenem Wege dargestellten Zinkoxyd anzustellen: 0,125 g, 5 Tage lang genommen, blieben ohne Wirkung. Am 6. Tage vermisste er nach 0,2 g den täglichen Stuhlgang. Diese Gabe setzte er bis zum 12. Tage fort. Es erfolgten an dem 7. und 8. normale Stühle, Reiz im Magen; am 9., 10. und 11. Verstopfung und infolgedessen grosse Unbehaglichkeit, mangelnder Appetit. Am 13. Tage nahm er Morgens 0,3 g. Nach einer halben Stunde erfolgte Aufstossen, Durst und nach $1^1/_2$ Stunden ein Stuhl, anfangs fest, später flüssig. Nach Mittag folgte ein zweiter, ebenfalls dünner. Im Uebrigen befand er sich wohl, und gegen Abend kehrte der Appetit zurück. Am 14. Morgen nahm er 0,375 g. Die Folgen waren ebenso unbedeutend als Tags zuvor; der Durchfall blieb aus. Nur gegen Abend fehlte die Esslust, er fühlte sich müde, konnte aber nicht viel schlafen und wurde von grosser Neigung zum Strecken der Arme geplagt. Um 11 Uhr Morgens stellte sich ein dünner Stuhl ein, nach welchem alle Beschwerden verschwanden.

Experimentelle Untersuchungen an Menschen liegen ausser den von den genannten zwei Autoren vorgenommenen nicht vor; zuweilen gab aber schon der medicamentöse Gebrauch des Zinkoxyds in kleinen Dosen Gelegenheit, ganz dieselbe Symptomengruppe, wie sie von Werneck und Michaelis beschrieben worden ist, zu beobachten. Andererseits sind Fälle beschrieben worden, wo grosse Dosen von 1,2 g nach Barbier([41]), von 2,0 g nach Herpin([42]) und von 2,5 g nach Home([43]) im Laufe eines Tages gebraucht wurden und nicht einmal Erbrechen hervorriefen.

Zum Schluss möchte ich einen von Dr. Bresse([44]) beschriebenen Fall chronischer Zinkoxydvergiftung in Folge eines langen innerlichen Gebrauches desselben erwähnen. Ein Epileptiker verbrauchte in 5 Monaten etwa 200 g Zinkoxyd, ohne dass je Uebelkeit oder Erbrechen aufgetreten wären. Dafür wurde er aber bleich, abgezehrt, entstellt und befand sich in einer an Blödsinn grenzenden Abspannung. Anfangs war der Appetit und mit ihm später allmählig die Kräfte geschwunden. Die Zunge war stark belegt, der Unterleib geschwollen, die Beine bis zum Knie stark ödematös, eiskalt, die Haut pergamentartig. Es erfolgte bei geeigneter Behandlung Wiederherstellung. Die Epilepsie bestand fort. Dieser Fall steht aber in der Literatur ganz vereinzelt da.

b) Nachdem wir die Erscheinungen besprochen haben, welche nach Einführung des Zinkoxyds in den Magendarmcanal an Menschen beobachtet sind, kommen wir jetzt auf die Wirkung des inhalirten Zinkoxydstaubes. Dieser Zinkoxydstaub entsteht in sehr grossen Mengen bei der Zinkweissfabrication und bei Verhüttung der Zinkerze. Die Respirationsorgane bleiben bei der Zinkstaubinhalation völlig intact und ist das Eindringen desselben in die Lungen nach Hirt([23]) bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Dagegen finden wir in der Literatur mehrere Fälle einer Allgemeinintoxication nach Zinkoxydstaubinhalation beschrieben. So berichtet Bouvier([45]) über einen Erkrankungsfall eines Arbeiters auf der Fabrik in Asnière, der mit Verpackung von Fässern mit Zinkoxyd und Reparatur dieser Fässer beschäftigt war. Landhouzy und Maumené([46]) theilten der Akademie zu Rheims 6 Fälle von Zinkoxydvergiftung aus einer Fabrik mit, wo galvanisirter Eisendraht, der mit einer dicken Schicht von Zinkoxydstaub bedeckt

war, geschnitten und verpackt wurde. Das Erkrankungsbild bei solchen Vergiftungen ist folgendes: Appetitlosigkeit, metallischer Geschmack im Munde, Stomatitis, Ulceration der Mandeln, weisse Flecken am Zahnfleische, Speichelfluss, unangenehmer Geschmack im Munde, schneidender Schmerz im Abdomen und Durchfall oder Verstopfung. Was die Zeit der Erkrankung anbetrifft, so waren 3 Arbeiter nach 6—8 Tagen, 1 nach 15 Tagen und 2 nach 3wöchentlicher Arbeit an der Fabrik erkrankt. Sowohl Landhouzy und Maumené als Bouvier bezeichnen diese Krankheit als Zinkintoxication, nach der Analogie mit der mercuriellen und Bleiintoxication. Einige Monate nach seiner ersten Mittheilung berichtete Bouvier([47]) der Akademie wiederum über 4 Krankheitsfälle, welche Arbeiter einer Zinkweissfabrik betrafen. Dieselben wurden von heftigem Leibschneiden, Erbrechen, Stuhlverstopfung befallen. Kein Fieber. Bouchut([48]) machte vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Zink- und Bleiweisses auf die Gesundheit der Arbeiter und meint, dass das Zinkweiss vorgezogen werden muss, da die Anfälle der Zinkvergiftung gewöhnlich bald schwinden, ohne schädliche Folgen im Organismus zu hinterlassen, während bei der Bleivergiftung die Anfälle immer stürmisch sind und zuweilen mit dem Tode enden. In Paris kommen auf 300 Kranke mit Bleikoliken 11 Todesfälle. Einen sehr interessanten und genau beschriebenen Fall einer chronischen Vergiftung durch Zinkoxyddämpfe theilte Popoff([49]) aus der Botkin'schen Klinik mit. Der Kranke, ein seit 12 Jahren in einer Broncegiesserei beschäftigter Arbeiter bemerkte jedesmal, wenn er nach Hause kam, einen weissen Anflug um die Lippen und Nasenlöcher, welcher von den niedergeschlagenen Zinkoxyddämpfen herrührte. Besonders im Winter, wenn in geschlossenen Räumen gearbeitet wurde, machten sich die Vergiftungserscheinungen geltend, welche sich in erster Linie auf eine Affection des Magens und Darmcanales bezogen. Es trat fast nach jeder Nahrungsaufnahme Erbrechen auf, welches von Sodbrennen und saurem Aufstossen begleitet war; die beim Aufstossen entweichenden Gase brannten beim Anzünden mit weisser Farbe und enthielten Wasserstoffgas. Dazu gesellten sich bisweilen heftige Durchfälle und kolikartige Zustände mit Krämpfen in den Extremitäten, besonders in den Waden. Einige Mal soll 6—10-tägige Stuhlverstopfung bestanden haben, wobei der Kranke von einem dumpfen Schmerzgefühl in der Nähe des Nabels gepeinigt wurde. Allmählig entwickelte sich hochgradige psychische Depression und unter allgemeiner Entkräftung trat eine Parese des rechten Beines und der rechten Hand ein. — Schon längere Zeit waren die Schleimhäute blass, die Haut fahlgrau und wenig elastisch und die Körpermusculatur theilweise, besonders auf der rechten Gesichtshälfte und den Extremitäten derselben Seite atrophirt. Die Tastempfindung war auf derselben Seite herabgesetzt, die Empfindung für Kitzel gesteigert. Dass diese Erscheinungen ausschliesslich dem Einflusse des Zinks zuzuschreiben waren und dass es sich also um eine chronische Zinkvergiftung handelte, wurde durch den Nachweis von Zink im Urin dargethan. Auch Hirt([23]) beobachtete mehrere Zinkoxydarbeiter, welche in Folge ihrer Beschäftigung kachectisch geworden waren und an Entkräftung, Abmagerung, überhaupt an allen Zeichen eines schweren Magen- und Darmkatarrhes litten. Husemann([25]) glaubt, dass die Verunreinigungen

des Zink mit Blei (bis 3,3 %) und Arsen (0,19 %) an der Schädlichkeit des Zinkoxydes und der Zinkdämpfe schuld sind.

2. Versuche an Thieren.

Experimentelle Untersuchungen mit dem Zinkoxyd an Thieren liegen uns nur in sehr geringer Zahl vor. Auch hier war es Michaelis [37], der zuerst die Wirkung des Zinkoxyds beschrieben hat, und seine sehr interessante Arbeit darüber ist fast die einzige bis zu unserer Zeit geblieben. Er experimentirte an Kaninchen, Katzen und Hunden, denen er theils das auf nassem, theils das auf trockenem Wege dargestellte Präparat verabreichte. Das auf nassem Wege dargestellte Präparat zeigte sich auch bei Thieren stärker wirkend. Ich erlaube mir, seine Versuche hier kurz wiederzugeben.

Zwei junge Kaninchen liessen nach 0,6 g Zincum oxydatum via humida parat. am 1. Tage kein Unwohlsein merken; am 2. Tage zeigten beide Thiere nach derselben Gabe grosse Unruhe; einige Tage darauf war das eine Kaninchen vollständig gelähmt, zuckte leicht mit den Extremitäten und starb noch am selben Tage, während das zweite Kaninchen zum Zustandekommen derselben Erscheinungen noch 0,6 g am dritten Tage brauchte. Bei einem dritten Kaninchen, das viel älter war, zeigte sich nach 3tägiger Eingabe des Mittels in Dosen von je 0,6 g keine Erscheinung; am 4. Tage bestand Empfindlichkeit der Magengegend und Neigung zum Nagen. Nach und nach magerte das Thier ab, wurde apathisch, liess sich alles gefallen und starb am 14. Tage.

Eine Katze bekam im Laufe von 3 Wochen täglich dasselbe Präparat in Dosen von 0,25—0,60 g und zeigte häufiges Erbrechen, Durchfall und zuweilen Krämpfe der Extremitäten, während eine zweite Katze bei täglichen Dosen von 0,25 g 14 Tage lang beobachtet, nur Erbrechen und Durchfall wahrnehmen liess, Drei andere Katzen, die täglich mit je 0,2—0,3 g Zincum oxydatum via sicca parat. im Laufe von 8—28 Tagen gefüttert wurden, zeigten zuweilen Durchfall und sehr selten eintretendes Erbrechen.

Ein Hund verbrauchte im Laufe eines Monats 20 g Zincum oxydatum via humida parat. Symptome waren: Erbrechen und constanter Durchfall. Allmählig wurde das Thier immer matter, hinfälliger und magerte sehr stark ab. Ein zweiter Hund erhielt 4 Monate lang in steigender Dosis Zincum oxydatum via sicca parat., im Ganzen 75 g. Ausser Erbrechen, das erst nach Dosen über 0,5 g eintrat, wurde das Thier häufig von Zuckungen erfasst; auch eine Steifigkeit der Extremitäten und eine Neigung, dieselben zu strecken, liessen sich am Hunde beobachten.

Bei der Section dieser Thiere fand Michaelis [37] im Magen entweder eine leichte Anätzung der Schleimhaut, zuweilen von einem Schorfe bedeckt, oder die Zeichen localer Entzündung und Ulceration in Form von Erosionen und Geschwürchen. Bald stellten diese runde Grübchen von Hirsekorngrösse und darüber dar, bald zeigten sie sich als längliche Streifen, die an den Falten der Schleimhaut verliefen. Auch in der Tiefe zeigten die Geschwürchen Differenzen; es waren oft nur ganz superficielle Ulcerationen; oft aber reichten sie bis in das submucöse Zellgewebe. Da, wo Ulceration noch nicht eingetreten war, bemerkte man braune Flöckchen, Krümchen von geronnenem Blut, die den (unter der Lupe) mit gezackten, verflachten und injicirten Rändern versehenen Vertiefungen adhärirten. Die Schleimhaut der Umgebung zeigte dabei schwachen Katarrh. Der übrige Theil des Darmcanals war weit weniger ergriffen als der Magen, da das Zinksalz schon als Albuminat in den Darmschlauch gelangt war. Die Leber wurde nur bei solchen Thieren, welche sich vom Uebermasse des Giftes nicht durch Erbrechen befreien konnten, verändert und zwar vergrössert gefunden. Die Milz war nur zuweilen dunkler und compacter, kaum vergrössert. Das Pankreas war normal. In den Lungen waren zuweilen Granulationen, die an der Basis der Lobuli sassen, zu bemerken, ähnlich den Miliartuberkeln. Sie enthielten deutliche Zinkspuren.

Vierzig Jahre lang waren diese Untersuchungen von Michaelis die einzigen in der Literatur vorhandenen über die Wirkung des Zink-

oxyds. Erst am Ende des vorigen Jahres erschien darüber eine zweite Arbeit von d'Amore (50), die ich leider nur in Form eines Referates bekommen konnte. Dieser Autor reichte Hunden Gaben von 0,5 bis 1 g Zinkoxyd pro Tag zwei Wochen lang. Die Symptome waren: häufiges Brechen, Schwäche der Locomotion, Magerwerden, Verminderung des Urins, Hämoglobinurie, Albuminurie. Die Autopsie ergab, dass die Vergiftung mit Zink unmittelbar neben die mittelst Phosphor und Arsenik eingereiht werden muss.

Was die Zinkoxydvergiftungen bei unseren Hausthieren anbetrifft, so sind sie nach Fröhner (51) sehr selten. Früher sollen sie häufiger vorgekommen sein als jetzt, und zwar namentlich in der Nähe von Zinkhütten und Hüttenrauchbezirken. Solch einen Fall finden wir bei Kobert (52) beschrieben: Schweine, welche in der Nähe von Zinkhütten weideten, erkrankten dadurch subacut. Die Symptome bestanden in Abmagerung, Anämie, Mattigkeit, schwankendem Gange, Durchfall, Appetitlosigkeit, Stöhnen. Nach 6 Wochen erfolgte der Tod. Die Section ergab hochgradige „Schrumpfung" des Darmcanals und weissliche Verfärbung der Magenschleimhaut.

3. Resorption, Excretion und Wirkungen des Zinkoxyds auf die einzelnen Organe.

Die Lösung dieser Fragen haben wir wiederum namentlich den Untersuchungen von Michaelis (37) zu verdanken. Dass das Zinkoxyd wirklich resorbirt wird, ist von Schlossberger (39) und Michaelis (37) durch die Harnanalyse und von Lewald (53) durch die Milchanalyse bewiesen. 4—18 Stunden nach der Einnahme von 1 g Zinkoxyd konnte Lewald dasselbe in der Milch nachweisen; es schwindet aber darin ebenso schnell, so dass nach 58—60 Stunden keine Spur mehr vom Zinkoxyd in der Milch nachgewiesen werden konnte. Schlossberger (39) fand das Zink im Harn in vielen Fällen, aber nicht immer; er meint, dass dies von der seit der Einnahme des Zinks verflossenen Zeit, von der zur Untersuchung verwandten Harnmenge und endlich noch davon abhänge, dass das Zink mit Intermissionen ausgeschieden wird. Auch d'Amore (50) ist es jedesmal gelungen, Zink im Harn und im Blute nachzuweisen. Es ist demnach die Resorbirbarkeit des Zinkoxyds vom Magendarmcanal aus eine feststehende Thatsache. Es wird aber das Zinkoxyd nach Michaelis (37) nie als solches im Magen resorbirt; es muss vielmehr zuerst eine lösliche Verbindung eingehen. Im Magen findet es aber entweder freie Salzsäure oder Milchsäure und bildet mit ihnen das energisch wirkende Chlorzink oder das schwach wirkende milchsaure Zink. Beide Verbindungen werden schon im Momente ihrer Entstehung von den vorhandenen Proteinstoffen zerlegt. Es entstehen Albuminatniederschläge, welche sich zum Theil in der freigewordenen Säure, zum Theil in der des Magens auflösen und in diesem Zustande resorbirt werden. Das gebildete Zinkalbuminat ist leicht löslich im Magensafte, in schwacher Salz- und Milchsäure, am schwierigsten löslich in Alkalien, unlöslich in kaltem und warmem Wasser und im Ueberschusse des Eiweisses. In Berührung mit der Magenschleimhaut bewirkt das

Zinkalbuminat eine Verengerung der Capillaren und der Ausführungsgänge der Pepsindrüsen. Seine adstringirende Eigenschaft vermindert die Secretion der Magenschleimhaut. Dieselbe Wirkung findet auch im Darmcanale statt, wo das Albuminat, soweit die Alkalien nur in geringer Quantität vorhanden sind, gelöst bleibt. Als Folge der verminderten Secretion aber tritt Verstopfung ein. Eine zweite Ursache der Verstopfung soll nach Eulenburg[14] auch die lähmende Wirkung des Zinks auf die Musculatur der Darmwandungen sein. Brücke[14] meint dagegen, die Muskelsubstanz bleibe erregbar und nur die intermusculären Nerven, welche bei mangelhafter Blutzufuhr seitens der nach Henle angeblich in Krampf begriffenen, also verengten Gefässe, unvollständig ernährt würden, seien gelähmt. Viel schwieriger ist der zuweilen eintretende Durchfall zu erklären. Vielleicht, sagt Köhler[14], spielen dabei die zufälligen Eigenschaften des Darminhalts eine Rolle, indem sie eine reflectorische, peristaltische Bewegung des Darmes verursachen. Die Aufnahme der gelösten Zinkverbindungen geschieht allein durch die Venen. Michaelis[37] untersuchte den Inhalt des Ductus thoracicus von 4 Pferden, die mit Zinkblumen zu verschiedenen Zeiten vor der Tödtung gefüttert waren ($1\frac{1}{2}$—3 Stunden zuvor). Es gelang ihm in keinem Falle, das Zink in demselben nachzuweisen. Dagegen fand er im Blut der Pfortader eines dieser Pferde, welches 12 und 4 Stunden zuvor 22,5 g des Präparates genossen hatte, deutlich nachweisbare Spuren von Zinkverbindungen. Die Resorption des Zinkalbuminats im Magen geht rasch vor sich. Rosow[54] führte einem Hunde aus Zinkoxyd frisch dargestelltes Zinkalbuminat durch eine Magenfistel ein und fand nach 11 Stunden dasselbe im Magen nicht mehr; dasselbe geschieht mit dem trockenen Albuminat. Das resorbirte Albuminat wird mit dem Blutstrome zu den verschiedenen Organen getragen. Ob dabei das Blutplasma oder die Blutkörperchen als Vehiculum fungiren, mag dahingestellt bleiben. Nach dem stets wiederkehrenden Gebrauch des Zinkoxyds gewöhnt sich der Organismus scheinbar an die Aufnahme des Zinksalzes, wenigstens bleiben die ersten Erscheinungen aus, aber mit ihrem Ausbleiben wird zugleich der Grund zu einer intensiven Allgemeinwirkung gelegt. Die Ernährung des Organismus wird gestört, die Muskeln magern ab und werden schlaff, es tritt ein Zustand von Anämie und Marasmus ein. Das Blut verliert einige seiner Bestandtheile, hauptsächlich das Fibrin. Bei Michaelis[37] finden wir eine tabellarische Zusammenstellung der chemischen Analyse des Blutes dreier Hunde, von denen zwei einige Zeit lang mit Zinkoxyd gefüttert wurden, der dritte aber keins bekam.

Blut eines Hundes, der gar kein Zinkoxyd bekam		Blut eines Hundes, der in 4 Monaten 75 g Zinkoxyd verschluckte	Blut eines Hundes, der in 30 Tagen 20 g Zinkoxyd erhielt
Wasser	76,221 %	82,130 %	80,530 %
Cruor	17,757 „	13,680 „	15,151 „
Albumen	5,439 „	4,650 „	4,123 „
Salze	0,391 „	0,340 „	0,314 „
Fibrin	0,192 „	0,099 „	0,100 „

Kleine und ganz grosse Dosen wenige Male wiederholt, geben bei Hunden nach Michaelis (37) keine Veränderung des Blutes. Die ersten verschwinden ohne alle sichtbare Wirkung, die zweiten werden gewöhnlich durch Erbrechen entleert, bevor ein erheblicher Theil resorbirt ist. Mittlere Dosen wirken bei anhaltendem Gebrauche stark, da sie fast ganz in Lösung gebracht und resorbirt werden. Sie zeigen am frühesten die Erscheinungen, welche vom Blut ausgehen, gewöhnlich schon nach dem Genuss einiger Gaben. Zuerst machen sie sich, nach Michaelis (37), durch erhöhten Druck im Gefässsystem, durch kräftigeren oder schnelleren Herzschlag bemerkbar. Der Puls wird krampfhaft, ein Gefühl von Bangigkeit ist nicht zu verscheuchen, Schwindel tritt ein, die Athemzüge sind kurz und vermehrt.

Was die Ablagerung des per os eingeführten Zinkoxyds anbetrifft, so fand Michaelis (37) dasselbe mehrfach in der Leber und Galle in grossen Mengen, viel seltener dagegen in Lungen, Milz, Nieren und Herz. Was das erstgenannte Organ anlangt, so möchte ich hervorheben, dass er zwar in der Leber einer Katze, welche einer 3wöchentlichen Behandlung ausgesetzt war, Zink quantitativ bestimmen konnte, aus der Leber zweier monatelang mit Zinkoxyd vergifteten Hunde aber nur soviel Zink zu gewinnen im Stande war, dass es eben nur zum qualitativen Nachweise desselben ausreichte, sowie dass er in den Knochen (Tarsus) dieser Thiere nie Zink nachweisen konnte.

III. Ueber Zinkchlorid.

Innerlich genommen wird das Chlorzink im Magen vom Eiweiss zersetzt, das sich dabei bildende Zinkalbuminat wird theilweise resorbirt und gelöst.

Hufeland (40) sah nach mässigen Dosen Chlorzink leicht Magenschmerzen, Uebelkeit, Erbrechen, Beängstigungen, kurzen Athem, kleinen und schnellen Puls, kalte Schweisse, Ohnmachten und Convulsionen eintreten. In grösseren Mengen und starker Concentration verschluckt, kann Chlorzink zu ausgedehnter Zerstörung, welche auch in die unteren Partien des Darmes sich erstrecken kann, mit den Symptomen der Gastroënteritis führen und raschen Tod durch Collaps oder längeres Leiden im Gefolge haben. Die ätzende Wirkung des Chlorzinks beruht auf seiner starken Wasseranziehung und Bildung von Albuminaten mit dem Eiweiss des betreffenden Gewebes; es wirkt deshalb auf alle Gewebe und zwar desto energischer, je weicher dieselben sind. Die Geschichte der Chlorzinkvergiftungen ist nicht reich an Beobachtungen. Die Vergiftungsfälle tragen alle den Character von Zufall oder Unvorsichtigkeit und kommen auf dem festen Lande Europas ziemlich selten vor. In England dagegen sind die Chlorzinkvergiftungen viel häufiger. Die Ursache derselben ist in dem weit verbreiteten Gebrauche von Desinfectionsflüssigkeiten zu suchen, welche eine concentrirte Chlorzinklösung enthalten. Man benutzt dort besonders Sir William Burnett's desinfecting fluid (Zinkchlorid

in 1—2 Th. Wasser), womit man Zimmer, Wäsche und selbst Personen besprengt, und welche man in Aborte und Latrinen schüttet, um die in Zersetzung begriffenen Stoffe zu coaguliren (55). Diese Flüssigkeit wird in den Apotheken in Flaschen aufbewahrt, die grosse Aehnlichkeit mit denjenigen haben, in welchen alle übrigen Arzneien verabfolgt werden. In dieser Aehnlichkeit der Arzneiflaschen und in Unvorsichtigkeit ist wahrscheinlich die Ursache der meisten Vergiftungsfälle in England zu suchen. Eine Zusammenstellung der Literatur der Chlorzinkvergiftungen bis zum Jahre 1860 finden wir bei Dr. Honsell (56), der auch selbst einen acuten Vergiftungsfall durch Chlorzink beobachtet hat. Von 17 von ihm gesammelten Fällen waren 9 mit tödtlichem Verlauf. Rechnen wir noch den Honsell'schen Fall hinzu, so war gerade die Hälfte der Vergiftungsfälle tödtlich. Honsell (56) theilt die Vergiftungssymptome in zwei Gruppen ein. Zur ersten gehören die Symptome, die gleich nach der Einnahme des Giftes auftreten; zur zweiten die Symptome, welche bei chronischem Verlaufe des Processes zu beobachten sind.

Zur ersten Gruppe gehören: 5—10 Minuten, zuweilen sogar sofort nach der Einnahme des Chlorzinks, heftiges Erbrechen. Das Erbrochene besteht aus Speisetheilen, wenn solche sich noch im Magen befinden, mit Beimischung einer schaumigen Flüssigkeit, oder aus einer schaumigen Flüssigkeit mit Blut verfärbt. Die weiteren Symptome sind Brennen im Munde, Schlunde und Oesophagus, ein schneidender Schmerz und Hitzegefühl in der Magengegend. Die Schleimhaut der Mundhöhle war zuweilen leicht geröthet, geschwollen, Epithel derselben verletzt. In 6 Fällen trat nach 10—30 Minuten Durchfall ein und dauerte einige Tage; die Ausleerungen enthielten zuweilen Schleim, Stücke der Darmschleimhaut und waren von kaffeebrauner Farbe. Zu diesen Symptomen gesellen sich bald: allgemeine Schwäche, kleiner krampfhafter Puls, Schwindel, Pupillenerweiterung, Wadenkrämpfe, Kälte der Extremitäten, Schluchzen, kalter Schweiss, comatöser Zustand; darauf trat entweder der Tod nach einigen Stunden ein, oder die Vergiftung nahm einen chronischen Verlauf.

In der zweiten Gruppe der Symptome waren, nach einer scheinbaren Besserung des Zustandes der Patienten, plötzlich auftretende Appetitlosigkeit, erhöhte Empfindlichkeit des Magens, Schmerz in der Herzgrube, Uebelkeit und zuweilen blutiges Erbrechen wahrzunehmen. Nach 3—12 Wochen tritt entweder vollkommene Genesung ein, oder Tod unter den Symptomen des blutigen Erbrechens, blutigen Durchfalls, Meteorismus und plötzlichem Kräfteverfall, oder unter heftigem Erbrechen und Schmerzen an einer bestimmten Stelle des Magens.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die bei der Section zu finden waren, werden von Honsell gleichfalls in zwei Gruppen eingetheilt, und zwar rechnet er zur ersten diejenigen, die als Folgen der acuten Vergiftung, und zur zweiten solche, die als Folgen des chronischen Verlaufes des Processes zu betrachten sind.

Befunde der ersten Gruppe. In den leichten Fällen entweder gar keine Veränderungen der Schleimhaut der Lippen, Zunge, des Schlundes und Oesophagus, oder eine Trübung und Anämie derselben. In schweren Fällen ist die Schleimhaut hyperämisch, geschwollen, an einigen Stellen ulcerirt. Der Magen ist an der äusseren Oberfläche von einem Netz hyperämischer Gefässe bedeckt, seine Wände sind compacter, die Schleimhaut geröthet, stellenweise erweicht und ulcerirt. Die Schleimhaut des Duodenums und des Dünndarms hyperämisch. Bauchfell in der Mehrzahl der Fälle hyperämisch. Hyperämie der weichen Hirnhäute, Lungen und Nieren war zuweilen auch wahrzunehmen.

Befunde der zweiten Gruppe. Die Schleimhaut des Mundes, Schlundes und Oesophagus blass, im unteren Drittel des letzteren zuweilen von kleinen Ulcerationen bedeckt. Die Magenschleimhaut gequollen, schiefer-

grau; kleine Ulcerationen, oder perforirende Geschwüre, oder endlich Narben der geheilten Geschwüre bedecken dieselbe. In dem von Honsell selbst beobachteten acuten Falle kamen noch zwei andere Symptome hinzu, die von anderen Beobachtern unerwähnt blieben: Cyanose der Hautdecken und Veränderung der Harnausscheidung, die darin bestand, dass sie am ersten Tage ganz ausblieb und in den darauf folgenden 5 Tagen vermindert war. Die Menge schwankte zwischen 490—790 und 1480 ccm. Der Harn war anfangs von neutraler und darauf von alkalischer Reaction. Er enthielt Eiweiss, chlor- und schwefelsaure Salze, Epithelialcylinder und Blutkörperchen. Die Cyanose dauerte bis zum 4. Tage; die Ursache derselben meint Honsell in starkem Wasserverlust des Körpers in Folge massenhaften Erbrechens und reichlicher flüssiger Ausleerungen suchen zu müssen.

Eine zweite sehr interessante Zusammenstellung der Literatur sowohl der Chlorzinkvergiftungen als auch der durch andere Zinksalze bewirkten finden wir in der Inauguraldissertation von Albrecht Helpup ([57]).

IV. Ueber Zinksulfat.

In verdünnter Lösung wirkt das schwefelsaure Zink auf die Haut und Schleimhäute adstringirend, indem es die Secretion vermindert; in stärkerer Lösung ruft es Erbrechen hervor, in concentrirter aber wirkt es ätzend und ruft locale Entzündung und Zerstörung des Gewebes hervor. Diese adstringirende und ätzende Wirkung des schwefelsauren Zinks hängt von seiner Eigenschaft ab, mit dem Organeiweiss Albuminate zu bilden, welche im Ueberschusse des schwefelsauren Zinks, in alkalischen und sauren Flüssigkeiten löslich sind. Kleine Quantitäten schwefelsauren Zinks zersetzen sich im Magen bei Anwesenheit von Chlornatrium zu Chlorzink, welcher sich mit den Eiweisssubstanzen zu Albuminat verbindet. Das schwefelsaure Zink ist ein starkes Emeticum und kann ohne schädliche Folgen in grossen Dosen gereicht werden, wenn nur die Möglichkeit des Erbrechens unbehindert bleibt. Kommt aber das Erbrechen aus irgend welchem Grunde nicht zu Stande, so wird das schwefelsaure Zink als Albuminat resorbirt und vom Blutstrome nach allen Organen hingetragen. Es sind aber grosse Gaben des schwefelsauren Zinks nöthig, um ein Thier in 15—18 Stunden zu tödten, da die Wirkung desselben von geringer Intensität ist (Orfila) ([24]). Bei innerlichem Gebrauche grosser Dosen sind folgende Erscheinungen wahrzunehmen: scharfer, adstringirender Geschmack, Gefühl des Zusammengeschnürtwerdens des Schlundes, Uebelkeit, reichliches Erbrechen, häufige flüssige Ausleerungen, Schmerzen in der Herzgrube und im ganzen Abdomen, erschwerte Athmung, beschleunigter Puls, Blässe des Gesichts, Kälte der Extremitäten; ausserdem Pupillenerweiterung, Sensibilitätsverlust, Schwäche der Bewegungen und Paralyse der quergestreiften Musculatur. Wibmer ([40]) citirt in seinem Buche Orfila's Untersuchungen an Hunden, aus welchen ersichtlich ist, dass bei innerlicher Darreichung von 4,0—30,0 g schwefelsauren Zinks in wässeriger Lösung die Thiere nach einige Male aufgetretenem Erbrechen sich noch am selben Tage erholten. Wenn aber nach Einführung von 30,0—37,5 g schwefelsauren Zinks der Oesophagus unterbunden wurde, so trat etwa nach 10 Minuten

Brechneigung ein, welcher einige flüssige Ausleerungen folgten. Nach 4 Stunden traten erschwerte Athmung und allgemeiner Kräfteverfall ein und nach 15—18, zuweilen aber erst nach 30 Stunden erfolgte der Tod. Bei Einspritzung in die Drosselvene eines Hundes einer wässerigen Lösung von 1,25—2,50 g schwefelsauren Zinks auf einmal trat nach 5—20 Minuten, zuweilen aber nach einigen Secunden, heftiges Erbrechen ein, dem entweder in den folgenden Tagen eine Herstellung des Thieres folgte, oder es erfolgte bald nach dem Erbrechen ein ruhiger, schlafähnlicher Tod. Bei der Section dieser Thiere fand man: leichte Röthung der Gewebe, die mit Zink in Berührung kamen; zuweilen Blutextravasate auf der Magendarmschleimhaut. Was die Vergiftung mit schwefelsaurem Zink bei Menschen anbetrifft, so ist sie von allen Vergiftungen mit Zinksalzen am bekanntesten; sie kommt am häufigsten vor und ist auch einigermassen von forensischer Bedeutung, da ausser einigen Fällen in Folge des Gebrauches übertrieben hoher medicinaler Dosen und solcher, wo Zinkvitriol mit Zucker oder Limonadepulver verwechselt wurde, verschiedene Fälle existiren, wo Zincum sulfuricum absichtlich zu Mord- und Selbstmordzwecken diente. Eine Zusammenstellung der meisten dieser Fälle findet sich bei Helpup ([57]).

Ausser den beschriebenen älteren Untersuchungen über die Wirkung des Zinksulfats existiren darüber noch neuere experimentelle Beobachtungen von Testa ([58]). Leider war mir diese Arbeit im Orginal nicht zugänglich, so dass ich mich mit einem Referat desselben begnügen musste. Nach Testa's Versuchen an Kalt- und Warmblütern soll das Zink eine auffällige Wirkung auf die Circulation besitzen, indem es in einem I. Stadium die Energie der Systole herabsetzt und den arteriellen Druck erniedrigt und in einem II. Stadium auf die Blutgefässe reizend wirkt und deren Lumen verkleinert, wodurch der arterielle Blutdruck sich aufs Neue hebt und der Puls etwas kräftiger wird. Die eigentliche Herzwirkung scheine auf die intracardialen Endigungen des Vagus gerichtet, die periphere Wirkung, welche auch bei curaresirten Thieren sich zeige, auf die Gefässwandungen selbst. Von diesen circulatorischen Wirkungen, von welchen übrigens bei Fröschen und Kröten die auf das Herz gerichtete weit prägnanter hervorträte als bei Säugethieren, so dass bei ersteren diastolischer Herzstillstand bereits vor vollständigem Absterben einträte, leitet Testa auch die Störungen der Sensibilität und Motilität her, welche im Laufe der Intoxication bis zur Anästhesie resp. Paralyse gehen. Bei Fröschen beginnt die Abstumpfung der Sensibilität an den Hinterbeinen, geht dann auf Rumpf und Vorderbeine über, später auf den Kopf und schliesslich auf den Bulbus; zuerst schwindet die tactile Sensibilität, dann die Schmerzempfindung und schliesslich die Wahrnehmung electrischer Reize. Die beim Meerschweinchen beobachteten Convulsionen in Folge gesteigerter Sensibilität und Reflexaction sind vermuthlich auf die örtliche Reizung zu beziehen, welche die von Testa benutzte Zinksulfatlösung ohne Zweifel hervorruft. Dass die Herzwirkung bei Fröschen auch eintritt, selbst wenn die Lösung an den Hinterschenkeln applicirt wird, verdient hervorgehoben zu werden. Herzwirkungen bei Säugethieren treten nur bei Infusion hervor.

V. Ueber Zinkacetat.

Die Wirkung des essigsauren Zinks auf den Organismus ist mit der des schwefelsauren fast identisch, es reizt nur weniger den Anfang des Verdauungstractus und bewirkt weniger Erbrechen. Die Vergiftungen mit essigsaurem Zink sind hauptsächlich zufällige, beim Gebrauch von Speisen oder Getränken, die in Zinkgefässen bereitet wurden, und sind nach Husemann [25] durch Uebelkeit, Erbrechen und Koliken characterisirt. Nach Devaux und Dejaer [24] soll der Gebrauch von 2,0—4,0 g citronen- und essigsauren Zinks ohne besondere Wirkung auf den Organismus bleiben. Die Untersuchungen vieler anderer Beobachter haben dies jedoch vollkommen widerlegt. Die Wirkung des essigsauren Zinks auf den thierischen Organismus wurde von C. Falck [59] in Marburg sehr eingehend untersucht. Er experimentirte ausschliesslich an Tauben und Kaninchen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende:

1. Wird eine Lösung von essigsaurem Zinkoxyd tropfenweise zu Eiweiss gesetzt, so entsteht ein im Ueberschusse des Fällungsmittels lösliches Coagulum.
2. Wird dieselbe zu Milch getröpfelt, so entsteht eine Gerinnung, die im Ueberschusse des Fällungsmittels nicht löslich ist.
3. Mit Eiweiss bildet das Zinkoxyd zwei Verbindungen: eine in Wasser unlösliche und eine darin lösliche. Erstere kann durch Zusatz von Zinksalz in die letztere verwandelt werden; die in Wasser lösliche Verbindung des Zinksalzes mit dem Eiweiss geht auf Zusatz von Eiweiss in die unlösliche Verbindung über.
4. Mit dem Caseïn der Milch bildet das essigsaure Zinkoxyd eine in Wasser unlösliche Verbindung.
5. In Berührung mit Geweben beziehentlich Organen todter Thiere zeigt das essigsaure Zink wenigstens folgende drei Wirkungen: es hindert die Fäulniss, wirkt also antiseptisch, es entzieht den Geweben Wasser und verbindet sich mit den albuminösen Stoffen der Organe.
6. Werden Organe oder Gewebe mit Eiweiss oder Caseïn in eine Lösung von essigsaurem Zink gelegt, die nicht gar zu reich an Salz ist, so entsteht Gerinnung des Eiweisses und Caseïns; die Organe nehmen dann eine andere Farbe, Härte und Consistenz an.
7. Die Einführung von essigsaurem Zink in den Kropf einer im nüchternen Zustande getödteten Taube hat zur Folge, dass die Häute des Kropfes und der unterkropfigen Speiseröhre angeätzt werden.
8. 1,0 g und mehr in den Magen eines mittelgrossen Kaninchens gebracht, bewirkt den Tod in weniger als 24 Stunden. Im Magen und Dünndarm findet man Anätzung und Entzündung. Im Verlaufe der Vergiftung zeigt sich bisweilen Abgang dünner oder flüssiger Massen, immer Störung der Respiration und Circulation, Sinken der Kräfte und der Körpertemperatur, zuweilen spasmodische Erscheinungen und kurz vor dem Tode Luftschnappen und Erscheinungen von Paralyse. Die nächste Todesursache scheint Herzlähmung zu sein. Letztere hat höchstwahrscheinlich ihren Grund in der Aufnahme von in Wasser löslichen Verbindungen des essigsauren Zinks mit Eiweiss in das Blut, die sich höchstwahrscheinlich in den ersten Wegen bilden.
9. Die Einführung von 0,5 g und mehr in den Kropf einer gesunden, nüchternen Taube bewirkt den Tod in weniger als 24 Stunden, wenn durch Unterbindung der Speiseröhre das Ausbrechen des eingeführten Salzes verhütet wird. Die Intoxication verläuft in zwei scharf begrenzten Stadien. Im ersten stehen die Tauben auf den Füssen und vermögen sich noch auf der Stange zu erhalten, mit dem Beginn des zweiten hört dieses Vermögen auf, sie liegen auf der Brust. Uebrigens kommen im Verlauf der Intoxication vor: Uebelkeit, Brechanstrengungen, Durchfall, Störung der Respiration, Abnehmen der Körperkräfte und der Temperatur des Körpers, Krämpfe und Paralysen. In den Leichen der Thiere bemerkt man Zeichen der Anätzung und Entzündung im Kropf, in der unterkropfigen

Speiseröhre und im Darme. Die nächste Ursache des Todes ist Herzlähmung in Folge der Resorption von Verbindungen des Zinksalzes mit Eiweiss.

10. Ein Gemisch von 1,0 g essigsauren Zinks mit 10,0 ccm Wasser und 5,0 ccm Hühnereiweiss wirkt, wenigstens bei Tauben, nicht anders als eine Lösung von 1,0 g essigsauren Zinks in 10,0 ccm Wasser. Jenes Gemisch tödtet ebenso schnell und unter denselben Erscheinungen.

11. Ein Gemisch von 1,0 g essigsauren Zinks mit 10,0 ccm Wasser und 30 ccm Hühnereiweiss wirkt, wenigstens bei Tauben, nicht giftig.

12. Bei acuten Vergiftungen mit essigsaurem Zinkoxyd kann Eiweiss als Antidot benutzt werden, muss aber, wenn es die Wirkung des Giftes aufheben soll, in grosser Menge gegeben werden.

Meihuizen([60]) untersuchte an Fröschen die Wirkung des essigsauren Zinkoxyds auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Er beobachtete dabei Folgendes: nach kleinen Dosen von 3—10 mg Zinkacetat tritt bei Fröschen eine Herabsetzung der Reflexe nach 1—5 Stunden ein. 15—20 mg Zinkacetat bewirken schon nach einer Stunde ein vollständiges Schwinden der Reflexe. Die Wirkung ist nach Meihuizen eine centrale.

Mazkewitz([21]) fand bei seinen Untersuchungen an Hunden, denen er subcutan eine wässerige Lösung von auf seine Reinheit geprüftem essigsaurem Zink injicirte, folgende Symptome:

1. Bei subcutaner Injection einer Lösung von 2,0 g essigsauren Zinkoxyds trat nach 30 Minuten eine Beschleunigung der Respiration ein; der Herzschlag wurde kräftiger, bis 120 Schläge in der Minute. Erhöhung der Temperatur um 0,6° C., am folgenden Tage Appetitlosigkeit, verminderte Harnabscheidung, Verstopfung, Durst und Pupillenerweiterung.

2. Bei einmaliger subcutaner Injection von 3,0, 5,0, 6,5 g essigsauren Zinks waren zu beobachten: Beschleunigung der Respiration bis auf 60—80 in der Minute; Beschleunigung der Herzthätigkeit auf 120, 132 und 140 in der Minute. Die Temperatur in den ersten 2 Tagen stieg gewöhnlich, um am 3. oder 4. Tage einen Abfall von 0,5—0,7° C. zu erleiden; ausserdem Appetitlosigkeit, starker Durst, zuweilen Brechneigung, Speichelfluss, in den ersten Tagen eine Verminderung der Harnausscheidung, Verstopfung, Pupillenerweiterung, Schwindel, Trägheit der Bewegungen, temporäre Herabsetzung der Sensibilität und Reflexthätigkeit. In einem Falle trat nach Injection von 5,0 g essigsauren Zinks eine so hochgradige Herabsetzung der Sensibilität an den hinteren Extremitäten, Schwanze, Rücken und Ohren ein, dass nicht nur Nadelstiche an diesen Stellen, sondern sogar Einschnitte mit der Scheere vom Thiere nicht wahrgenommen wurden; an den vorderen Extremitäten dagegen blieb die Sensibilität vollkommen erhalten. Am folgenden Tage waren sowohl die Sensibilität als auch die Reflexthätigkeit vollkommen normal.

3. Erbrechen, Krämpfe und Erscheinungen der Paralyse wurden von Mazkewitz kein einziges Mal beobachtet.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der Section war folgender. An den Injectionsstellen örtliche Schwellung und Entzündung mit oder ohne Eiterung. Zuweilen Hyperämie und Trübung der weichen Hirnhaut, Hyperämie der Gefässe an der Hirnbasis. Hyperämie der Lungen, am häufigsten in den unteren Lappen; der rechte Herzventrikel durch schwarze Blutgerinnsel erweitert. Leber vergrössert und hyperämisch, leichte Zerreisslichkeit des Gewebes beim Fingerdruck. Milz dichter und dunkler als gewöhnlich. Nieren hyperämisch. Am Magen und Darm keine besonderen Veränderungen. Mässige Leichenstarre.

Chemischer Nachweis. Die quantitative Bestimmung des Zinkoxyds im essigsauren Zink geschah durch Fällung des Zinks mit chemisch reinem kohlensauren Natron und Bestimmung als Carbonat. 24 Stunden nach der letzten Injection wurden die Thiere getödtet. Die Section derselben wurde 24 Stunden nach dem Tode gemacht. Der chemischen Untersuchung unterlagen: 1. Gehirn mit seinen Häuten, 2. Lungen und Herz, 3. Leber und Milz, 4. Magen, ein Theil des Duodenum und Pankreas, 5. Nieren und Harnblase, 6. in den Fällen, wo die Harnblase Urin enthielt, wurde sie besonders untersucht, 7. Darm, 8. Musculatur, 9. Galle, 10. Harn beim Leben des Thieres gesammelt, 11. Koth, 12. Haut und

13. Knochen. Die zu untersuchenden Organe und Leichentheile wurden bis zur Analyse in dicht verkorkten Büchsen aus dickem Glase bei 15° C. aufbewahrt. Die Zerstörung der organischen Massen geschah nach der Methode von Fresenius und Babo durch Chlorentwickelung aus chlorsaurem Kali und Salzsäure. Die nach der Zerstörung erhaltene schwach saure Flüssigkeit wurde, um vom Eisen befreit zu werden, mit einer genügenden Quantität reinen, verdünnten kohlensauren Baryts in der Kälte versetzt und 24 Stunden stehen gelassen; es bildete sich dabei gewöhnlich ein Niederschlag, aus Eisenoxydhydrat und dem Ueberschuss des kohlensauren Baryts bestehend. Die Flüssigkeit wurde darauf durch Filtration vom Niederschlage befreit, der niemals Zink enthielt. Das Filtrat wurde, um vom Ueberschusse des Baryts befreit zu werden, mit Schwefelsäure versetzt, 24 Stunden stehen gelassen und filtrirt. Die Flüssigkeit wurde auf $^1/_3$ ihres ursprünglichen Volumens eingedampft und mit concentrirtem kohlensaurem Natron bis zur alkalischen Reaction versetzt; es bildete sich dabei meistentheils ein reichlicher, voluminöser, weisser Niederschlag aus basisch-kohlensaurem Zink und kohlensaurem Kalk bestehend. Um diesen Niederschlag vom kohlensauren Kalk zu befreien und das Zink rein zu bekommen, wurde er auf dem Filter gesammelt, mit heissem Wasser bis zur alkalischen Reaction gewaschen, und in chemisch reine, verdünnte Essigsäure bis zur vollkommenen Auflösung gebracht, die Lösung in einen kleinen Kolben filtrirt, in denselben ein Strom Schwefelwasserstoffgas bis zu starkem Geruch eingeleitet und 24 Stunden bis zum vollkommenen Ausfällen des Schwefelzinks stehen gelassen. Dieser erhaltene Niederschlag vom Schwefelzink wurde in verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade gelöst, wobei der Schwefel im Niederschlage blieb, die Lösung wurde filtrirt, mit kohlensaurem Natron versetzt, wobei ein Niederschlag von reinem basisch-kohlensauren Zink entstand. Zur quantitativen Bestimmung des Zinks durch Massanalyse hat Mazkewitz die Kieffer'sche Methode[61]) der Acidimetrie angewandt, indem er als Indicator der beendigten Reaction das schwefelsaure Kupferoxyd-Ammoniak brauchte. Der Niederschlag von basisch-kohlensaurem Zink wurde in einer gemessenen Quantität von titrirter Schwefelsäure gelöst. Die vom Zink nicht gebundene Menge Schwefelsäure wurde durch Titriren mit schwefelsaurem Kupferoxyd-Ammoniak bestimmt. Durch Subtrahiren der vom Zink ungesättigt gebliebenen Schwefelsäuremenge von der zur Lösung desselben zuerst angewandten bekam man die vom Zink gesättigte Schwefelsäuremenge. Im Ganzen wurden von Mazkewitz 7 Versuche gemacht. Die Resultate derselben sind von ihm in drei Tabellen zusammengestellt, von denen ich hier die erste und wichtigste anführe.

Mittlerer Procentgehalt einzelner Organe, Gewebe und Ausscheidungen der Thiere an Zink im Vergleich zur subcutan eingeführten Zinkmenge, nach den Analysen von Mazkewitz.

Name der Organe und Gewebe, welche analysirt wurden	Zahl der Versuche	Wiedergefunden % Zn von dem eingespritzten
1. Harn	1	0,46 %
2. Koth	1	2,55 „
3. Haut	1	3,71 „
4. Injectionsstelle	2	3,03 „
5. Gehirn	3	0,61 „
6. Leber und Milz	4	1,06 „
7. Nieren und Harnblase	4	0,71 „
8. Harnblase mit Harn	1	0,08 „
9. Darm	4	1,40 „
10. Lungen und Herz	4	0,85 „
11. Magen und Duodenum	3	0,91 „
12. Galle	1	0,34 „
13. Erbrochenes		**17,31** „
14. Skelett	1	**35,49** „
15. Musculatur	5	**61,57** „

VI. Ueber Zinkbromür.

Den ersten Untersuchungen Testa's ([52]) über Zinksulfat folgten bald weitere Mittheilungen über die Wirkungen des Zinkbromürs. Nach diesen seinen Versuchen an Fröschen, Mäusen und Kaninchen schreibt Testa ([62]) dem Zinkbromür eine etwas abweichende Wirkung von den anderen Zinksalzen zu, indem es bei Säugethieren einen gewissen Grad von Somnolenz erzeugt, der bei ersteren nicht hervortritt. Im Uebrigen wirkt das Zinkbromür ebenso wie die anderen Zinksalze, aber schwächer. Als erster Angriffspunkt des Zinkbromürs ist nach Testa nicht das Rückenmark anzusehen, sondern die peripheren sensiblen Nerven, deren herabgesetzte Thätigkeit keineswegs der Somnolenz entsprechend ist und daher nicht vom Gehirn abhängig erscheint, zumal da auch bei decapitirten Fröschen die Erscheinungen die nämlichen sind. Später wird auch die Reflexfunction der Medulla spinalis herabgesetzt. Die electrische Reizbarkeit des Ischiadicus erlischt rasch nach dem Tode.

VII. Ueber Zinkalbuminat.

Ueber die Wirkung des Zinkalbuminats liegt uns nur eine ältere Arbeit von Rosow ([54]) vor. Nach dieser bewirkt dieses Präparat bei den Versuchsthieren eine Temperaturherabsetzung, die 3° C. betragen kann. Diese tritt nicht früher als 1 oder 2 × 24 Stunden nach der Einnahme des Albuminats ein; die einmal herabgesetzte Temperatur kehrt sogar nach dem Aussetzen des Präparates nicht mehr zur Norm; der Ernährungszustand der Thiere leidet darunter nicht, er verbessert sich sogar.

VIII. Ueber pyrophosphorsaures Zinkoxydnatron und valeriansaures Zink.

Harnack ([63]) fand bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der Emetica auf den thierischen Organismus, dass die oben genannten Zinksalze auf die quergestreifte Musculatur lähmend wirken, und dass sie in dieser Hinsicht grosse Aehnlichkeit mit den Kupfersalzen haben; der Unterschied bestehe nur darin, dass zum Zustandekommen des Erbrechens und der Schädigung der willkürlichen Musculatur eine grössere Quantität von den Zinksalzen als von den Kupfersalzen nöthig ist. Er glaubt, dass die Muskelsubstanz selbst dabei afficirt wird. Von einer Wirkung auf die Niere macht Harnack in seiner Arbeit keine

Angaben; Helpup[57] dagegen hat bei seinen Versuchsthieren, Katzen und Kaninchen, denen er verschiedene Zinkpräparate theils innerlich, theils subcutan beigebracht hatte, in 79 % der Fälle bei der Section eine Schädigung der Niere gefunden, die sich zum Theil als einfache Hyperämie der Nieren, zum grössten Theil aber als parenchymatöse Nephritis mit vorgeschrittener Epithelverfettung documentirte. Die von Helpup zugleich angestellten Controllversuche ergaben, dass die giftige Wirkung nur dem Zink zugesprochen werden kann. Es ist dieses Ergebniss von desto grösserem Interesse, als in der Literatur in der That ein Fall von wirklicher Nephritis bei einem Menschen nach Zinkvergiftung von Honsell [56] beschrieben ist.

C. Eigene Versuche.

I. Darstellung des weinsauren Zinkoxydnatrons und Vorversuche mit demselben.

Bei Versuchen, welche mit der Absicht angestellt werden, die Allgemeinwirkungen, welche ein Metall im thierischen Organismus hervorbringt, zu ermitteln, ist die erste Bedingung die Herstellung eines Präparates, welches den folgenden Anforderungen entsprechen muss: es muss den Eiweisskörpern gegenüber möglichst indifferent sein, d. h. es darf Eiweiss in neutraler und schwach alkalischer Lösung nicht fällen, es darf ferner ausser dem Metall keine andere stark wirkende Substanz enthalten, und es muss endlich zur directen Injection ins Blut geeignet, also leicht löslich, möglichst neutral und durch Alkalien oder kohlensaure Alkalien nicht fällbar sein. Diesen Anforderungen entsprechen bei vielen Metallen gewisse Doppelsalze derselben mit Natrium. Seitdem diese principiellen Bedingungen von Erich Harnack[64] aufgestellt worden sind, wurden dieselben in den meisten die Wirkungen der Metalle betreffenden Arbeiten streng durchgeführt und als Fortsetzer derselben wählte ich zu meinen Versuchen das weinsaure Zinkoxyd-Natron. Zur Herstellung desselben wurde eine gewogene Menge chemisch reinen Zinkvitriols in Wasser gelöst, mit gesättigtem kohlensauren Natron völlig ausgefällt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt und mit heissem destillirtem Wasser so lange ausgewaschen, bis das Filtrat auf Zusatz von Chlorbaryum keine Schwefelsäurereaction mehr zeigte. Der Niederschlag wurde darauf in einer entsprechenden Menge einer 10%igen Weinsäurelösung gelöst und Natronlösung zugesetzt, bis die Flüssigkeit schwach alkalisch reagirte. Die letztere wurde nun abermals filtrirt. Ich muss dabei bemerken, dass der beim Fällen des schwefelsauren Zinks durch kohlensaures Natron entstehende Niederschlag von Zinkcarbonat in verdünnter Weinsäure schwer löslich ist. Setzt man aber beim Lösen desselben zur Weinsäure etwas Natronlauge hinzu, so erfolgt die Lösung des Niederschlages sehr leicht.

Diese Lösung zeigt eine schwach alkalische Reaction, die durch Zusatz von verdünnter Weinsäure bis zur neutralen zu bringen versucht wurde, welche zu meinen Untersuchungen am geeignetsten war. Bis zur vollkommen neutralen Reaction darf es aber nicht kommen, da im Moment des Eintretens derselben sich eine leichte Trübung der Lösung bemerkbar macht, die auf Zusatz von einigen Tropfen Natronlauge wieder schwindet. Es scheint also ein geringer Ueberschuss von Natron wohl in der Lösung nothwendig zu sein. Solch ein geringer Ueberschuss konnte jedenfalls bei meinen Versuchen nicht störend sein. Um aber die Möglichkeit der Aetzwirkung dieses Natronüberschusses vollkommen auszuschliessen, wurde in die Lösung jedesmal vor dem Gebrauche derselben 1—2 Minuten lang Kohlensäure eingeleitet, wodurch die Natronlauge in das vollkommen unschädliche kohlensaure Natron umgewandelt werden sollte. Die auf die beschriebene Weise erhaltene Doppelsalzlösung*) wurde mit destillirtem Wasser verdünnt und das Volumen derselben notirt.

Die quantitative Bestimmung des Zinks in derselben wurde auf dreifache Weise ausgeführt:

a) In 100 Theilen Zinksulfat sind 22,65 Theile Zink enthalten, in den zur Darstellung des Doppelsalzes gewöhnlich angewandten 5 g Zinksulfat, also $\frac{22,65}{100}$. 5 g = 1,1325 g Zink, und in jedem ccm der dargestellten Doppelsalzlösung also 1,1325 g : v (das notirte Volumen derselben). War z. B. das Volumen 175 ccm, so erhielt man eine Doppelsalzlösung, die in 1 ccm 1,1325 g : 175 = 0,0065 = 6,5 mg Zink enthielt.

b) 10 ccm der Doppelsalzlösung wurden mit kohlensaurem Natron gefällt, der Niederschlag auf einem Filter von bekanntem Aschengehalt gesammelt, mit heissem, destillirtem Wasser ausgewaschen, im Exsiccator und darauf im Trockenschrank getrocknet, zusammen mit dem verbrannten Filter im Platintiegel geglüht, das resultirende Zinkoxyd gewogen, vom Gewichte desselben der Aschengehalt des Filters abgezogen und das Zinkoxyd nach der Formel ZnO : Zn = erhaltene Zinkoxydmenge : x auf Zink umgerechnet. Durch Division des bestimmten x durch 10 erhielt man den Zinkgehalt in 1 ccm der Doppelsalzlösung.

c) Nach der von C. Luckow ([65]) empfohlenen Titrirungsmethode des Zinks mit Ferrocyankalium: In der von anderen Metallen freien, sauren (aber nicht zu sauren) Lösung wird das Zink als $K_2Zn_3(FeCy_6)_2$, d. h. als Ferrocyandoppelsalz gefällt. Man benutzt eine Lösung von gelbem Blutlaugensalz, welche pro Liter 42,2 g Salz enthält. 1 ccm derselben fällt 9,75 mg Zink. Den Ueberschuss des Blutlaugensalzes erkennt man an einer Blaufärbung eines Eisenchloridreagenspapiers. Vor dem Titriren wurde die schwach alkalische Doppelsalzlösung mit einem Tropfen Essigsäure angesäuert.

Nachdem ich mich von der Brauchbarkeit dieser letzten Methode genügend überzeugt hatte, habe ich bei den weiteren quantitativen Bestimmungen mich nur dieser einen Methode bedient.

Mit dem Doppelsalze wurden nun folgende Vorversuche gemacht:

Vorversuch I an Lösung von Soda und von phosphorsaurem Natron. Einige Gläser, mit je 10 ccm einer verschieden concentrirten Sodalösung gefüllt, werden mit je 1 ccm Doppelsalzlösung = 3 mg Zn versetzt. In allen Gläsern entsteht sofort ein Niederschlag mit Ausnahme des mit 0,2%iger Sodalösung gefüllten Glases, wo sich nur eine leichte Trübung geltend machte.

Derselbe Versuch wurde mit demselben Resultate an phosphorsaurem Natron ausgeführt.

---

*) Ich erlaube mir der Kürze wegen statt des Ausdruckes „weinsaures Zinkoxyd-Natron“ Doppelsalz zu gebrauchen.

Mit einer gesättigten Chlornatriumlösung gab das Doppelsalz keinen Niederschlag, und da die Concentration der Phosphate und Carbonate im Blute eine nur sehr geringe ist, so können wir unser Doppelsalz in dieser Beziehung, als durch fixe Alkalien so gut wie unfällbar, als gefahrlos bezeichnen.

Vorversuch 2 an Kuhblut-Kochsalzmischung.

Es werden 6 Gläser mit einer Blutmischung, aus 1 ccm Blut und 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung bestehend, aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I mit 0,5 ccm der Doppelsalzlösung = 3,25 mg Zn
„ II „ 2,5 „ „ „ = 6,50 „ „
„ III „ 1,5 „ „ „ = 9,75 „ „
„ IV „ 2,0 „ „ „ = 13,00 „ „
„ V „ 3,0 „ „ „ = 19,50 „ „
„ VI bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden setzten sich in allen 6 Gläsern die Blutkörperchen am Boden des Glases ab. Die darüber stehende Schicht ist vollkommen klar und zeigt keine Spur von Rothfärbung.

Vorversuch 3 an Hühnerblutkörperchen.

Es werden 5 Gläser mit einer Mischung aus 1 ccm Hühnerblutkörperchen und 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung bestehend, aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I mit 0,5 ccm der Doppelsalzlösung = 3,25 mg Zn
„ II „ 1,0 „ „ „ = 6,50 „ „
„ III „ 2,0 „ „ „ = 13,00 „ „
„ IV „ 3,0 „ „ „ = 19,50 „ „
„ V „ bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden bieten alle 5 Gläser denselben Befund wie die Gläser des vorigen Versuches dar.

Diese beiden Versuche erlauben den Schluss, dass unser Doppelsalz keine auflösende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen hat.

Vorversuch 4 an Kuhblutlösung.

Es werden 6 Gläser mit 1%iger Kuhblutlösung (1 ccm Kuhblut und 99 ccm destillirten Wassers) aufgestellt. Jedes enthält 25 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I mit 0,5 ccm der Doppelsalzlösung = 3,25 mg Zn
„ II „ 1,0 „ „ „ = 6,50 „ „
„ III „ 1,5 „ „ „ = 9,75 „ „
„ IV „ 2,0 „ „ „ = 13,00 „ „
„ V „ 3,0 „ „ „ = 19,50 „ „
„ VI „ bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden hat sich in allen 6 Gläsern ein geringer weisslicher Bodensatz (Globulin) gebildet. Die darüber stehende Schicht war von klarer, röthlicher Farbe. Die spectroskopische Untersuchung zeigte in allen Gläsern die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins.

Das Doppelsalz hat also keine zerstörende Wirkung auf das Hämoglobin.

Vorversuch 5 über die Reductionskraft des Doppelsalzes.

Es werden 5 Fläschchen mit 1%iger Ochsenblutlösung (1 ccm Ochsenblut und 99 ccm destillirten Wassers) gefüllt. Jedes enthält 30 ccm.

Es werden versetzt:

Fläschchen I mit 0,5 ccm der Doppelsalzlösung = 3 mg Zn
„ II „ 1,0 „ „ „ = 6 „ „
„ III „ 1,5 „ „ „ = 9 „ „
„ IV „ 2,0 „ „ „ = 12 „ „
„ V bleibt ohne Zusatz.

Alle Fläschchen werden luftdicht verkorkt und in einen warmen Raum gestellt. Die vordem ausgeführte spectroskopische Untersuchung zeigte in allen Fläschchen die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins. Nach 24 Stunden schwanden dieselben in allen mit dem Doppelsalze versetzten Fläschchen, während sie im unversetzt gebliebenen noch vorhanden waren.

Es ergiebt sich daraus, dass das Doppelsalz die Reduction des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin nicht im Mindesten stört, sondern etwas begünstigt, was wohl auf die Alkalescenz des Doppelsalzes zu beziehen ist.

Vorversuch 6. Verhalten des Doppelsalzes zum Blutserum.

Es werden 3 Gläser mit klarem, unverdünntem Kuhblutserum aufgestellt. Jedes enthält 10 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I mit 1 ccm der Doppelsalzlösung = 3 mg Zn
„ II „ 2 „ „ „ = 6 „ „
„ III bleibt ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden bleibt die Flüssigkeit in allen 3 Gläsern vollkommen klar und zeigt keine Gerinnsel.

Das Doppelsalz hat also auf das Blutserum keine fällende oder coagulirende Wirkung.

Wir ersehen aus diesen 6 Vorversuchen, dass unser Doppelsalz allen oben angeführten Anforderungen, die man bei Thierversuchen mit Metallgiften an ein organisches Doppelsalz stellt, vollkommen entspricht.

Mit dem geschilderten Doppelsalz habe ich beim grössten Theile meiner Versuchsthiere experimentirt, nur zu einem kleinen Theil der Experimente benutzte ich das Zinkalbuminat. Zum Hervorbringen einer chronischen Zinkvergiftung aber und zur Entscheidung der Frage über die Ablagerung des Zinks im Organismus bediente ich mich des von Prof. Kobert dargestellten Zinkhämols, auf das ich im betreffenden Abschnitt zurückkommen werde.

II. Darstellung des Zinkalbuminats und Vorversuche mit demselben.

Schon im Jahre 1860 machte Falck[59] bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der in Wasser löslichen Zinksalze die wichtige Erfahrung, dass das essigsaure Zinkoxyd mit Eiweiss ein Coagulum bildet, das im Ueberschusse des Zinksalzes völlig löslich ist. Wie es scheint, sagt er, existiren zwei Zinkverbindungen des Eiweisses: eine in Wasser unlösliche und eine in Wasser lösliche. Die in Wasser unlösliche bildet sich, wenn das Eiweiss das Zinksalz überwiegt; die in Wasser lösliche Zinkverbindung entsteht beim Ueberschuss von Zinksalz. Rosow[54], der im Jahre 1862 unter Botkin's Leitung die Ersetzbarkeit aller als Nervina gebräuchlichen Zinkpräparate durch Zinkalbuminat untersuchte, bediente sich zu seinen Experimenten der unlöslichen Modification des Zinkalbuminats. Er machte aber bei

der Darstellung seines Präparates dieselbe Erfahrung wie Falck über die Löslichkeit des Zinkalbuminats im Ueberschusse des Zinksalzes. Das Zinkalbuminat, mit dem ich experimentirte, war die lösliche Modification. Die Darstellung desselben geschah folgendermassen. Das vom Eigelb sorgfältig befreite Eiereiweiss wurde mit der doppelten Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung gemischt, durch ein feines Leintuch zweimal filtrirt und mit 10%iger Zinkacetatlösung im Ueberschusse versetzt. Es entstand eine dicke, weisse Fällung. Den Niederschlag liess man sich am Boden eines Spitzglases absetzen. Die darüberstehende Flüssigkeit wurde nach 24 Stunden, soweit es ging, mit der Pipette abgehoben, mit kohlensaurem Natron, solange noch Fällung entstand, versetzt, um das in der Flüssigkeit noch freie, nicht als Albuminat vorhandene Zink auszufällen, und filtrirt. Ein Ueberschuss von kohlensaurem Natron wurde aber vermieden. Es resultirte eine klare Flüssigkeit, die in dicht verkorkten Flaschen sich gut aufbewahren liess. Die quantitative Analyse ergab in jedem ccm des Zinkalbuminats 5,6 mg Zink. Auf dieselbe Weise wurden später auch Albuminate mit geringerem Zinkgehalt dargestellt. Das Albuminat reagirt neutral und lässt sich mit Wasser in jedem Verhältniss ohne jegliche Trübung mischen.

Die Vorversuche, die die Brauchbarkeit des Albuminats zu physiologischen Versuchen bestimmen sollten, wurden in ganz analoger Weise, wie die mit dem Doppelsalz, angestellt. Ich fasse daher hier nur die Ergebnisse derselben kurz zusammen, um Wiederholungen vorzubeugen.

Vorversuch 7 (vgl. Vorversuch 2) an 2%iger Blut-Kochsalzmischung ergab in allen Gläsern einen Bodensatz von rothen Blutkörperchen und eine darüberstehende wasserklare Schicht. Die rothen Blutkörperchen hafteten locker an einander. Bei 10mal stärkerer Verdünnung des Giftes fiel das Haften der Blutkörperchen an einander weg.

Vorversuch 8 (vgl. Vorversuch 3) an 1%iger Katzenblutkörperchen-Kochsalzmischung ergab: die Blutkörperchen setzten sich in allen Gläsern am Boden derselben ab. Im Controllglas sind sie venös, in allen mit Zinkalbuminat versetzten noch arteriell gefärbt. Die darüberstehende Schicht in allen wasserklar. Der Inhalt der Gläser wurde filtrirt: das Filtrat des Controllglases war roth, das aller übrigen wasserklar.

Wir können aus diesem Vorversuche schliessen:

1) Das Albuminat hat keine auflösende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen.

2) Zur Zeit, wo das Blut im Controllglase schon venös, die Sauerstoffzehrung also schon eingetreten war, blieb sie bei Zusatz von Albuminat aus, das Blut blieb arteriell, die Sauerstoffzehrung wird also durch das Albuminat verlangsamt.

3) Das Albuminat hat nur bei sehr starker Concentration eine schwach coagulirende Wirkung auf die Blutkörperchen. Im lebenden Thier kann diese niemals vorkommen.

Vorversuch 9 (vgl. Vorversuch 4) an 1%iger Kuhblutlösung ergab in allen mit Zinkalbuminat versetzten Gläsern einen rosafarbenen Bodensatz und eine, der Grösse des Albuminatzusatzes entsprechende, immer heller werdende, darüberstehende Schicht, so dass bei Zusatz von 1,5 ccm Albuminat (= 8,4 mg Zink) zu 25 ccm Lösung, dieselbe schon wasserklar war.

Wir schliessen aus diesem Vorversuche, dass ein Niedergeschlagenwerden des Blutserums durch das Zinkalbuminat erfolgt, und dass dabei das gelöste Hämoglobin mitgerissen wird. Der Niederschlag enthielt weder Methämoglobin noch Hämatin, sondern reines Oxyhämoglobin.

Vorversuch 10 (vgl. Vorversuch 4). Verhalten des Albuminats zum Blutserum. Dieselben bilden mit einander Niederschläge, und erst bei Zusatz von 1 ccm Albuminat (= 5,6 mg Zn) zu 80 ccm des mit physiologischer Kochsalzlösung ana verdünnten Blutserum entsteht kein Niederschlag mehr resp. er wird wieder aufgelöst.

Diese Versuche zeigen, dass das Zinkalbuminat, obwohl es nicht ätzt, doch zu Einspritzungen ins Blut in grösseren Dosen weniger geeignet ist als das Doppelsalz.

III. Allgemeinwirkung des weinsauren Zinkoxydnatrons und des Zinkalbuminats.

1. Wirkung auf Frösche.

Alle Versuche an Fröschen wurden an der hier am meisten verbreiteten Art, der Rana fusca (temporaria), gemacht. Das Doppelsalz und das Albuminat wurden in verschiedenen concentrirten Lösungen vermittelst einer Pravaz'schen Spritze subcutan den Fröschen injicirt. Ich gebe im Folgenden nur einige Versuchsprotokolle wieder.

Versuch 1. Einem 55 g schweren Frosche wird um 9 h. 1 ccm des Doppelsalzes (Zn = **6 mg**) subcutan injicirt. Gleich nach der Injection heftige Bewegungen.

9 h. 30 m. Frosch normal, reagirt lebhaft auf mechanischen Reiz.
11 h. Status idem.
12 h. 30 m. Bei Springversuchen des Frosches lässt sich ein Nachschleppen der Beine wahrnehmen.
2 h. Status idem.
5 h. Frosch liegt ausgestreckt auf dem Bauche, reagirt auf mechanischen Reiz sehr schwach.
7 h. Frosch reagirt auf leichte Nadelstiche mit Strecken der Hinterbeine, ohne aber dabei aufzuspringen.

Am nächsten Tage um 9 h. Morgens wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 2. Einem 50 g schweren Frosche wird um 9 h. 1 ccm Doppelsalz (Zn = **5 mg**) subcutan injicirt.

11 h. Keine Veränderungen am Frosche wahrzunehmen.
12 h. Die Bewegungen des Thieres, anfangs sehr lebhaft, werden träger.
2 h. Frosch reagirt schwach auf mechanischen Reiz.
5 h. Frosch ist matt.
8 h. wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 3. Einem 60 g schweren Frosche wird um 9 h. 0,75 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = **4,5 mg**) subcutan injicirt.

10 h. Frosch normal, reagirt lebhaft.
12 h. Nachschleppen der Hinterbeine bei Springversuchen.

2 h. Status idem.
5 h. Frosch ist matt.
7 h. Frosch reagirt nicht auf mechanische Reize.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 4. Einem 55 g schweren Frosche wird um 10 h. 0,75 ccm des Doppelsalzes (Zn = **4,5 mg**) subcutan injicirt.
11 h. 30 m. Keine Veränderungen.
2 h. Nachschleppen der Beine bei Springversuchen.
5 h. Sehr verlangsamte Reaction auf mechanische Reize.
7 h. Frosch liegt auf dem Bauche mit ausgestreckten Extremitäten.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 5. Einem 50 g schweren Frosche wird um 9 h. 0,5 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = **3 mg**) subcutan injicirt.
12 h. Keine Veränderungen.
2 h. Frosch reagirt prompt.
5 h. Ein Nachschleppen der Hinterbeine bei Springversuchen.
7 h. Status idem, Reaction gut.
Im Laufe der zwei nächsten Tage beobachtet, lässt der Frosch nichts Abnormes an sich wahrnehmen und wird freigelassen.

Versuch 6. Einem 65 g schweren Frosche wird 0,5 ccm der Doppelsalzlösung (Zn = **3 mg**) subcutan injicirt.
Im Laufe einer Woche beobachtet, zeigt der Frosch nichts Abnormes und wird freigelassen.

Versuch 7. Einem 75 g schweren Frosche wird um 12 h. 1 ccm Zinkalbuminat (Zn = **5,6 mg**) subcutan injicirt.
2 h. Keine Veränderungen.
4 h. Nachschleppen der Beine bei Springbewegungen.
5 h. Frosch reagirt auf mechanische Reize sehr schwach.
7 h. In die Rückenlage gebracht, verträgt der Frosch dieselbe eine Zeit lang.
Am nächsten Morgen wird der Frosch auf dem Rücken liegend todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 8. Einem 45 g schweren Frosche wird um 6 h. Abends 1 ccm Zinkalbuminat subcutan injicirt (Zn = **5,6 mg**).
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Negativer Befund.

Versuch 9. Einem 50 g schweren Frosche wird 0,75 ccm Zinkalbuminat (Zn = **4,2 mg**) um 10 h. subcutan injicirt.
12 h. Keine Veränderungen.
2 h. Nachschleppen der Beine bei Springversuchen. Reaction gut.
4 h. Status idem.
6 h. Die Reaction des Frosches auf mechanische Reize ist deutlich herabgesetzt.
7 h. Frosch ist matt.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 10. Einem 45 g schweren Frosch wird um 6 h. Abends 0,75 ccm Zinkalbuminat (Zn = **4,2 mg**) subcutan injicirt.
Am nächsten Morgen wird der Frosch todt gefunden.
Section: Herz schlaff, im Uebrigen Befund negativ.

In derselben Weise wurden noch mehrere Versuche ausgeführt. Fassen wir die Ergebnisse derselben zusammen, so sehen wir, dass die Vergiftungserscheinungen nach subcutaner Injection sowohl des Doppelsalzes, als auch des Albuminats in Parese der Extremitäten, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Trägheit und

Mattigkeit bestehen. Dieselben traten in allen Versuchen etwa nach 4—5 Stunden ein, wobei sich zuerst die Muskelschwäche merklich machte, welcher nach einiger Zeit die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit folgte. Bei allen gleich nach dem Tode der Frösche vorgenommenen Sectionen fand sich das Herz unerregbar, schlaff, stark ausgedehnt. Dieser Sectionsbefund wies darauf hin, dass beide Zinkverbindungen eine toxische Wirkung auch aufs Herz haben müssen, die aber ohne Freilegung des Froschherzens nicht genauer beobachtet werden konnte. Auf diese Wirkung werde ich bei der Besprechung der Wirkung des Doppelsalzes und des Albuminats aufs Herz näher eingehen. Hier möchte ich nur bemerken, dass dieselbe der Hauptsache nach in Abnahme der Intensität der Herzthätigkeit und Unregelmässigwerden derselben besteht, während die Zahl der Herzschläge nur unmittelbar vor dem Stillstande des Herzens in Diastole um ein Geringes abnimmt. Nur in ganz vereinzelten Fällen fanden sich bei der Section der Frösche andere pathologisch-anatomische Veränderungen, so: Bluterguss in die Bauchhöhle (1 Fall), Blutung in der Musculatur einer Extremität (1 Fall), starke Entzündung des Dünndarmes (1 Fall), die deshalb nur als rein zufällig betrachtet werden müssen.

Die Letaldosis für Frösche liess sich beim Doppelsalz als 4,5 mg Zn, beim Albuminat als 4,2 mg Zn pro Thier, d. h. pro Kilo als **75 mg** Zn als Doppelsalz und **84 mg** Zn als Albuminat bestimmen. Kleinere Dosen wirkten nicht letal; die Vergiftungserscheinungen: Parese und Abnahme der Reflexerregbarkeit traten aber schon bei Dosen von 3 mg Zn pro Thier auf. Der Tod trat innerhalb der ersten 24 Stunden ein.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den von Harnack([63]) mit pyrophosphorsaurem Zinkoxydnatron und baldriansaurem Zink an Fröschen gewonnenen Resultaten ergiebt fast dieselben Vergiftungserscheinungen; die Letaldosis für Frösche aber ergab sich für beide Salze bei Harnack als 2 mg ZnO entsprechend 1,6 mg Zn pro Thier, d. h. etwa **40 mg** pro Kilo. Danach sind also die von Harnack gewählten Präparate giftiger und daher weniger gut gewählt als die unseren. Meihuizen([60]) constatirte bei seinen Versuchen eine starke Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bei Fröschen nach subcutaner Injection von Zinkacetat und betrachtet die reflexhemmende Wirkung des Zinks als eine centrale. Nach Testa's Versuchen bringen auch das Zinksulfat([58]) und Zinkbromür([62]) bei Fröschen Störungen der Sensibilität und Motilität hervor, welche im Laufe der Intoxication bis zur Anästhesie resp. Paralyse gehen. Die Wirkung des Bromürs ist in dieser Hinsicht aber etwas schwächer als die des Sulfats. Eine Beeinträchtigung der Sensibilität und Motilität scheint also allen bis jetzt untersuchten Zinksalzen zuzukommen.

2. Versuche an Warmblütern.

Als Versuchsthiere benutzte ich bei meinen Untersuchungen Hunde, Katzen und Kaninchen, die theils intravenös, theils per os mit dem Doppelsalze und dem Zinkalbuminat vergiftet wurden.

a) Wirkung des Zinkalbuminats bei intravenöser Injection.

Versuch 1. 22. IX. 1892. Einer 3100 g schweren Katze wird um 6 h. 10 m. die linke Vena jugularis freigelegt, in dieselbe eine Canüle eingeführt und vermittelst einer Spritze 112 mg Zn als Albuminat injicirt, pro Kilo also **36,16 mg** Zn. Während der Injection starke Salivation und flüssiger Stuhl. Gleich nachdem das Thier losgebunden wurde, ist es nicht im Stande, sich aufrecht auf den Beinen zu erhalten; es fällt auf die Seite. Respiration sehr schwach. Puls kaum fühlbar. 10 Minuten nach der Injection war die Katze todt.

Section: Schleimhaut des Magendarmcanals auffallend blass, sonst keine pathologisch-anatomischen Erscheinungen.

Versuch 2. 23. IX. Einer 2300 g schweren Katze wird um 4 h. 50 m. in derselben Weise 56 mg Zn als Albuminat intravenös injicirt, pro Kilo also **24,35 mg** Zn. Während der Injection reichliche Salivation, Harn- und Kothentleerung. Gleich nach dem Losbinden macht die Katze den Eindruck einer schwer kranken, schreit mit kläglicher Stimme. Extremitäten vollständig gelähmt: aufgerichtet fällt sie sofort auf die Seite. Im Laufe der darauf folgenden Stunde bekommt sie häufig so starke Krämpfe, dass sie vom Stuhl herunterfällt; sie bleibt dann auf der Diele liegen, ohne irgend welche selbständige Bewegungen zu machen. Während der ganzen Zeit bestand starke Dyspnöe und Durchfall. Der Puls sank allmählig von 90 auf 24 Schläge in der Minute. Die Temperatur, 15 Minuten vor dem Tode per rectum gemessen = 35,6° C. Tod um 6 h. 35 m.

Section: Magenschleimhaut normal, Schleimhaut des unteren Dünn- und des oberen Dickdarmes hyperämisch. Subendocardiale Ekchymosen im linken Herzventrikel.

Versuch 3. 28. IX. Einer 2255 g schweren Katze wird um 9 h. 30 m. in derselben Weise 28 mg Zn in Form des Albuminats intravenös injicirt, pro Kilo also **12,44 mg** Zn.

9 h. 50 m. Starkes Erbrechen flüssiger und fester Massen.
10 h. Nochmaliges Erbrechen von Milchcoagulis.
10 h. 10 m. Stuhldrang, aber ohne Entleerung.
10 h. 30 m. Katze ist traurig, schreit mit kläglicher Stimme.
12 h. 30 m. Katze hat Durchfall, wobei helle, schleimige Klumpen entleert werden.
2 h. Katze macht den Eindruck einer schwer kranken.
4 h. Eine deutlich ausgesprochene Parese, besonders der hinteren Extremitäten, wobei sich eine Neigung der Katze, auf die Seite hinzufallen, merklich macht. Puls 110.
6 h. Puls 110.
8 h. Die Lähmung der Extremitäten noch deutlicher ausgesprochen.

29. IX. 8 h. Morgens wird die Katze todt gefunden.

Section: Im Magen stecknadelkopf- bis linsengrosse Hämorrhagien und Ekchymosen, die an einigen Stellen in ziemlich tiefgreifende kleine Geschwüre übergehen. Hyperämie der Darmschleimhaut. Im Uebrigen Befund negativ.

Versuch 4. 2. X. Einer 2600 g schweren Katze wird in derselben Weise um 9 h. 45 m. 28 mg Zn in Form des Albuminats intravenös injicirt, also pro Kilo **10,77 mg** Zn.

10 h. 05 m. Erbrechen und harter Stuhl.
11 h. 30 m. Nochmals Erbrechen.
1 h. 30 m. Katze sitzt traurig an einer Stelle, die sie ungern verlässt.
4 h. Die Bewegungen der Katze sind träge, Lähmungserscheinungen sind aber nicht wahrzunehmen. Puls 100.
6 h. Status idem.
7 h. Katze hat wackelnden Gang. Beim Heben der Hinterbeine lässt sich ein Zittern derselben bemerken. Puls 100.

3. X. 9 h. Morgens. Ausgesprochene Parese der hinteren Extremitäten.
11 h. wird die Katze entblutet und durchgespült.

Section: Im Magen zahlreiche, linsengrosse Hämorrhagien und kleine tiefgreifende Geschwüre mit gezackten Rändern. Darmcanal vollkommen intact.

Im Herzen, sowohl im linken als rechten Ventrikel, subendocardiale Ekchymosen. Im Myocard ebenfalls einige Ekchymosen. Im Uebrigen Befund negativ. Mikroskopische Untersuchung des Herzens ergab eine Blutung im Myocard.

b) Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection.

Versuch 5. 17. IX. Einer 2900 g schweren Katze wird um 9 h. in derselben Weise 32,5 mg Zn in Form des Doppelsalzes intravenös injicirt, pro Kilo also **11,2 mg** Zn. Im Laufe des ganzen Tages bot die Katze keine Erscheinungen dar.

18. IX. Keine Erscheinungen.

19. IX. 8 h. 30 m. Intravenöse Injection von 65 mg Zn in Form des Doppelsalzes, pro Kilo also **22,4 mg** Zn.

11 h. Starkes Erbrechen.
2 h. Katze hat Durchfall.
4 h. 30 m. Katze ist traurig, appetitlos.
6 h. Beim Gehen der Katze bemerkt man, dass sie nur mit den vorderen Extremitäten Bewegungen macht, die hinteren werden nachgeschleppt. Die Wunde am Halse eitert; sie wurde gereinigt und mit Sublimat gewaschen.

20. IX. Katze sitzt träge da. Appetitlosigkeit.

21. IX. Derselbe Zustand. Um 4 h. starb die Katze.

Section: Starke eiterige Infiltration des Halsgewebes, sonst vollkommen negativer Befund.

Versuch 6. Einer 3200 g schweren Katze wird am 12. XI. um 11 h. 20 m. in derselben Weise 65 mg Zink als Doppelsalz intravenös injicirt, also pro Kilo **20,31 mg** Zn.

1 h. 35 m. Starkes Erbrechen.
4 h. Katze hat Durchfall und nochmaliges Erbrechen.
6 h. Katze leckt die ihr vorgesetzte Milch nicht. Durchfall.
7 h. Status idem.

13. XI. 9 h. Die Augen der Katze thränen, die Nase ist von Eiter bedeckt, der besonders beim Andrücken der Nase aus den Nasenlöchern hervortritt.

1 h. Katze liegt auf der Seite. Angerührt schreit sie mit kläglicher Stimme, verlässt aber ihre Lage nicht. Nase eitert stark.
4 h. Katze wird aus dem Käfig herausgenommen und zum Gehen gezwungen. Sie ist es aber nicht im Stande und fällt auf die Seite.

14. XI. Status idem. Die ganze Nase von Eiter bedeckt. Um 4 h. stirbt die Katze.

Section: Ausser einigen subendocardialen Ecchymosen ist der Befund negativ.

Ergebnisse: Wir sehen aus den sechs eben angeführten Versuchen, dass sowohl das Doppelsalz, als auch das Albuminat bei intravenöser Injection eine je nach der injicirten Dosis theils acute, theils subacute Vergiftung zur Folge hat. Das Doppelsalz zeigte sich in seiner Wirkungsenergie schwächer als das Zinkalbuminat. So beträgt die letale Dosis des Albuminats 28 mg Zn pro Thier oder **10,77 mg** Zn pro Kilo, die des Doppelsalzes aber 65 mg Zn pro Thier oder **20,31 mg** Zn pro Kilo. Abgesehen aber von dieser verschiedenen Intensität der Wirkung waren die Vergiftungssymptome bei beiden Zinksalzen fast dieselben. In den zwei ersten Fällen mit rasch tödtlichem Verlauf liessen sich nur eine heftige Paralyse und tonische Krämpfe (Versuch 2) wahrnehmen. In den vier übrigen, mit mehr subacutem Verlauf, kamen die Krankheitserscheinungen in einer regelmässigen Reihenfolge zur Ausbildung: am constantesten und schon sehr früh auftretend waren Erbrechen und Durchfall.

Das Erbrechen war stark und ging den Durchfällen immer voran. Diesen Erscheinungen folgten nach einiger Zeit Mattigkeit, Apathie, Appetitlosigkeit und endlich eine mehr oder weniger ausgesprochene Lähmung der Extremitäten. Einmal konnte man auch ein Zittern derselben beobachten. Die pathologisch anatomischen Veränderungen waren ziemlich geringfügig: einige linsengrosse Ekchymosen und Geschwürchen der Magenschleimhaut, Hyperämie der Darmschleimhaut, in drei Fällen subendocardiale Ekchymosen und nur einmal eine auch mikroskopisch nachgewiesene Blutung im Myocard, das war Alles, was sich bei der Section constatiren liess. Erst während des Druckes dieser Arbeit ging mir die Notiz zu, dass d'Amore, Falcone und Maramaldi[86]) soeben eine Studie über die anatomischen Veränderungen bei Zinkvergiftung veröffentlicht haben. Dieselbe war mir leider nicht zugängig, dürfte sich aber höchst wahrscheinlich auf ätzende Zinksalze beziehen.

c) Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats bei der Application per os.

Während der nächstfolgenden Versuche habe ich mich stets bemüht, der Vergiftung einen möglichst chronischen Verlauf zu geben, damit möglichst viel vom einverleibten Zink zur Resorption und zur Ablagerung in den Körperorganen, wenn eine solche für das Zink überhaupt existiren sollte, käme. Es war dies ja sehr wünschenswerth, um späterhin Vergleiche mit dem Zinkhämol anstellen zu können, mit dem einige Thiere, speciell zur Entscheidung der Frage über die Ablagerung des Zinks in den Organen, eine Zeit lang gefüttert wurden.

Versuch 7. Einem 2100 g schweren Kaninchen wird im Laufe von 15 Tagen 0,5625 g Zn in Form des Doppelsalzes mit Hülfe einer Magensonde mit Milch per os applicirt, pro Kilo also **268 mg** Zn. Die ganze Zeit äusserte das Kaninchen keine auffallenden Krankheitserscheinungen und blieb scheinbar vollkommen gesund. Es hatte immer sehr guten Appetit und frass das ihm gebrachte Futter jedesmal mit grösster Begierde. Auch hatte es kein einziges Mal an Durchfall gelitten: der Stuhl war immer characteristisch geballt. Der Harn wurde nur in geringer Quantität gelassen. Es starb nach 15 Tagen vom Anfang des Versuches an gerechnet.

Section: Der Befund war mit Ausnahme einiger Ekchymosen im Fundustheile des Magens vollkommen negativ.

Versuch 8. Einem 1550 g schweren Kaninchen wurde im Laufe von 14 Tagen mit Hülfe einer Magensonde 1534 mg Zn in Form des Doppelsalzes einverleibt, pro Kilo also **990 mg** Zn. Auch dieses Thier blieb die ganze Zeit scheinbar gesund und starb nach 14 Tagen, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen dargeboten zu haben.

Section: Magen, mit Ausnahme eines Theiles in der Nähe des Pylorus, von schwarzer Farbe. Die Wandung desselben stark ödematös geschwellt. Von Ulcerationen nichts wahrzunehmen. Darm nur in der Nähe des Magens leicht injicirt. An den übrigen Organen makroskopisch keine pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung des Magens zeigt die Drüsenschicht desselben so intensiv hämorrhagisch verfärbt, dass die Structur des Gewebes dadurch vollständig verdeckt wird. Specifische Elemente des Blutes lassen sich in dieser hämorrhagisch verfärbten Schicht nicht nachweisen, wohl aber finden sich solche in den tieferen Schichten der Schleimhaut. In der Niere: ältere Hämorrhagien zwischen Bowman'scher Kapsel und Glomerulus, einzelne grössere hämor-

rhagische Herde im Rindengebiet sowohl wie im Markgebiet, welche zum Theil jüngeren, zum Theil älteren Datums zu sein scheinen, das Nierenparenchym ist getrübt, doch ist die Trübung keine so ausgesprochene, dass man auf Grund derselben eine Nephritis diagnosticiren könnte.

Versuch 9. Einem 1500 g schweren Kaninchen wurde im Laufe von 16 Tagen 1512 mg Zn in Form des Albuminats mit Hülfe einer Magensonde per os applicirt, pro Kilo also **1008 mg** Zn. Das Kaninchen blieb die ganze Zeit scheinbar vollkommen wohl. Es starb nach 16 Tagen vom Anfang des Versuches an gerechnet. Gewicht vor der Section 1400 g, eine Abnahme also um etwa 7 %. Auch die beiden vorigen Thiere hatten an Gewicht abgenommen.

Section: Magen von dunkler Farbe, ödematös geschwellt, Geschwüre nicht wahrzunehmen. Duodenum stark injicirt und von einigen punktförmigen Ekchymosen besetzt. Sonst normaler Befund.

Die mikroskopische Untersuchung des Magens zeigte ganz dasselbe Bild wie im vorigen Versuch, nur war es weniger ausgesprochen. Die Niere zeigte einige Blutungen unter der Nierenkapsel und im Gebiet der geraden Harncanälchen, Trübung des Nierenparenchyms.

Versuch 10. Einer 2500 g schweren Katze wird im Laufe von 10 Tagen mit Hülfe einer Magensonde 712.5 mg Zn in Form des Doppelsalzes einverleibt, pro Kilo also **285 mg** Zn. Die Krankheitserscheinungen waren folgende: 2—3 Stunden nach der Eingabe stellte sich bei der Katze jedesmal Erbrechen ein, das aber in den nächsten Stunden immer nachliess. Zuweilen litt die Katze an Durchfall; die dabei entleerten flüssigen Massen waren von dunkelbrauner Farbe. Der Appetit war schon von den ersten Tagen an schlecht, so dass die Katze die aus Milch und Fleisch bestehende Nahrung fast ganz unberührt liess. Sie wurde von Tag zu Tag immer träger, matter und schwächer, liess aber keine Lähmungserscheinungen an sich wahrnehmen. Sie starb stark abgemagert nach 10 Tagen.

Section: Gewicht der Katze 1800 g, eine Abnahme also um 28 %. Im Magen zahlreiche Hämorrhagien und einige kleine Ulcerationen. Im ganzen Darmcanal zahlreiche längliche Ulcera, von 1—3 cm Länge und bis 0,5 cm Breite, die bis zur Muscularis reichen. Im Uebrigen der Befund normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung bietet die Schleimhaut des Magens folgendes Bild: in den oberen Partien sind die Kerne der Epithelzellen nicht mehr gefärbt. Die Structur des Gewebes ist nicht deutlich sichtbar. Die ganze veränderte Partie hat eine vollständig homogene Färbung, in der sich nur mit grosser Mühe die drüsigen Elemente unterscheiden lassen.

Versuch 11. Eine 1800 g schwere Katze bekommt im Laufe von 29 Tagen 320 mg Zn in Form des Doppelsalzes, mit Milch gemischt, durch die Magensonde innerlich, pro Kilo also **177,7 mg** Zn. Während der ganzen Zeit äusserte die Katze keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Erbrechen trat bei ihr kein einziges Mal ein, wohl aber einige Male leichter Durchfall. Appetit war ziemlich gut. Trotzdem aber wurde auch diese Katze allmählig träger und schwächer und starb stark abgemagert nach 29 Tagen.

Bei der Section wog die Katze nur noch 1100 g, also eine Abnahme um 39 %. Der Sectionsbefund war ein vollkommen normaler.

Versuch 12. Eine 2800 g schwere Katze bekommt im Laufe von 5 Tagen 150 mg Zn in Form des Doppelsalzes in Milch durch die Magensonde innerlich, pro Kilo also **53,6 mg** Zn. Von Krankheitserscheinungen liessen sich an dieser Katze nur eine starke Appetitlosigkeit und Abmagerung beobachten. Sie starb nach 5 Tagen. Beim Tode wog die Katze 1950 g, also eine Abnahme um 30 %.

Section: Im Fundustheil des Magens zahlreiche Hämorrhagien und Ekchymosen. Duodenum normal. Im unteren Dünndarm und oberen Dickdarm starke Hyperämie und Ekchymosirung der Schleimhaut. Einige subendocardiale Ecchymosen im linken Herzventrikel.

Wie ich schon früher bei Beschreibung dieser per os angestellten Versuche bemerkt habe, bemühte ich mich, der Vergiftung einen möglichst chronischen Verlauf zu geben. Durch Darreichung nur kleiner Dosen auf einmal wurde das Ziel erreicht.

Die Symptomatologie dieser chronischen Vergiftung ist recht spärlich: die Kaninchen zeigten, abgesehen von einer leichten Gewichtsabnahme, keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Empfindlicher als diese erwiesen sich die Katzen: ausser der Appetitlosigkeit, starken Erbrechens und Durchfalls im Versuch 10 zeigten alle Katzen noch eine immer zunehmende Trägheit, Mattigkeit und Schwäche und hauptsächlich eine sehr starke Abmagerung. In den Versuchen 11 und 12 blieben die Erscheinungen seitens des Magendarmtractus ganz aus, was ich darauf zurückführen möchte, dass ich das Doppelsalz in diesen Fällen in Milch verabreichte.

Die pathologisch-anatomischen Befunde zeigten, dass trotz aller Bemühungen die von mir gebrauchten Zinksalze doch eine mehr oder weniger ausgesprochene locale Wirkung, hauptsächlich auf den Magen und den ihm benachbarten Darmtheil, ausübten. Um wie viel diese locale Wirkung den Exitus letalis der Thiere beschleunigt hat, ist schwer zu bestimmen. Ich glaube aber aus den Versuchen 10 und 12, wo dieselbe viel leichter war, und 7 und 11, wo sie fast ganz fehlte, schliessen zu können, dass die Hauptwirkung doch unbedingt nicht dem local wirkenden, sondern dem zur Resorption gekommenen Theil des Zinks zuzuschreiben ist. Von den übrigen pathologisch-anatomischen Erscheinungen ist noch der Befund an den Nieren hervorzuheben: aus den Versuchen 8 und 9 ersehen wir, dass das Zink Hämorrhagien in ziemlich ausgedehntem Masse in den Nieren verursachte, auch schien das Epithel etwas angegriffen zu sein, doch war die Trübung keine so ausgesprochene, dass sie nicht auf die Wirkung des bei der Härtung der Präparate gebrauchten Alkohols hätte bezogen werden können.

Ich möchte auf diese per os angestellten Versuche die Versuche mit dem ebenfalls per os verabreichten Zinkhämol folgen lassen.

d) Versuche mit dem Zinkhämol-Kobert.

Das Zinkhämol-Kobert ist ein Präparat, das bei der Darstellung des Hämols als Zwischenproduct gewonnen wird. Beim Schütteln des neutralen oder neutralisirten Blutes mit Wasser und Zinkstaub bildet sich ein zink- und hämoglobinhaltiger Niederschlag. Wird dieser Niederschlag von dem ihm mechanisch beigemengten, überschüssigen Zink, nicht aber von dem chemisch gebundenen, auf geeignete Weise befreit und scharf getrocknet, so entsteht ein in Wasser unlösliches graubraunes Pulver, welches im Handel den Namen Zinkhämol führt.

Das von mir gebrauchte Zinkhämol erwies sich sowohl nach meiner quantitativen Bestimmung, als auch nach der Analyse der dasselbe liefernden Firma E. Merck zu Darmstadt als 1,5 % Zn enthaltend. Mit diesem Zinkhämol wurden nun drei Thiere längere Zeit gefüttert.

Versuch I. Ein 5000 g schwerer Hund bekommt vom 20. Juni bis zum 10. August jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol mit 2 g Zucker gemischt in Milch; vom 10. bis 20. August Pause; vom 20. August bis zum 19. October jeden zweiten Tag dieselbe Dosis. Im Ganzen wurden verfüttert 56 g Zinkhämol = 0,8624 g Zn, pro Kilo also 11,2 g Zinkhämol = **172 mg** Zn.

Während dieser Zeit zeigte das Thier absolut keine Krankheitserscheinungen. Am 10. October wurde der jetzt 9100 g schwere Hund entblutet, durchgespült und

secirt. Der Sectionsbefund war der eines vollkommen gesunden Thieres; die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte das normale Bild.

Versuch 2. Eine 2000 g schwere Katze bekommt in derselben Weise vom 20. Juni bis zum 10. August jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol, vom 10. bis zum 20. August Pause; vom 20. August bis zum 25. November jeden zweiten Tag dieselbe Dosis. Im Ganzen wurden verfüttert 75 g Zinkhämol = 1,155 g Zn, pro Kilo also 37,5 g Zinkhämol = **577 mg** Zn.

Auch dieses Thier blieb die ganze Zeit recht wohl. Am 25. November wurde die 2250 g schwere Katze entblutet, durchgespült und secirt. Section ergab einen vollkommen normalen Befund.

Versuch 3. Eine 1800 g schwere Katze bekommt in derselben Weise vom 15. September bis zum 3. November jeden zweiten Tag à 1 g Zinkhämol. Im Ganzen wurden verfüttert 26 g Zinkhämol = 0,4004 g Zn, pro Kilo also 14,4 g Zinkhämol = **222 mg** Zn.

Auch diese Katze blieb die ganze Zeit gesund und starb am 3. November an einer intercurrenten Krankheit. Die 1700 g schwere Katze wurde durchgespült und secirt. Die Section ergab nichts Pathologisches.

Ueber die chemische Analyse dieser Thiere werde ich weiter unten im Kapitel über die Ablagerung sprechen.

Wir ersehen aus diesen drei mit dem Zinkhämol-Kobert angestellten Versuchen, dass die Thiere bei monatelang dauerndem Gebrauche desselben intra vitam absolut keine Krankheitserscheinungen zeigten und auch am Sectionstische nichts Pathologisches wahrnehmen liessen. Der Hund zeigte sogar im Laufe von 4 Monaten, obwohl er nicht im Wachsen begriffen war, eine Gewichtszunahme um fast das Doppelte und die Katze des Versuches 2 nach 5 Monaten eine Zunahme um 13,5 %. Die leichte Gewichtsabnahme (um etwa 6 %) der Katze des 3. Versuches, die in 1½ Monaten nur 26 g Zinkhämol bekommen hat, lässt sich sehr leicht auf die intercurrente Krankheit, an der sie zu Grunde ging, zurückführen. Besonders betonen möchte ich hier, dass sich, im Gegensatz zum Doppelsalz, bei den Zinkhämolthieren nicht die mindeste Spur irgend einer Veränderung am Magendarmtractus constatiren liess.

Wenn sich die an Thieren gewonnenen Resultate überhaupt auf den Menschen übertragen lassen, so ist das Zinkhämol in den Fällen, wo ein längerer Gebrauch eines Zinkpräparates für nothwendig gefunden wird, als relativ ungiftig aufs Wärmste zu empfehlen. So ist z. B. in England von Clifford-Allbutt[66] zur Behandlung der Chlorose in schweren Fällen eine Combination von Eisen (Ferrum sulfuricum) mit Zink (15 mg des phosphorsauren Salzes pro dosi) empfohlen worden. Prof. Kobert[67] empfiehlt in solchen Fällen, wie ich meine, mit Recht das Zinkhämol, als ein Präparat, mit dem wir bei der Chlorose zweien Aufgaben genügen können; erstens bringen wir dadurch in den Organismus einen hämoglobinbildenden Körper, das Hämol, und zweitens das Zink, welches die Ueberhäutung der nach Hösslin in den meisten Chlorosefällen im Darmcanal vorhandenen kleinen Ulcera besorgen kann. Es wäre daher sehr wünschenswerth, grössere Reihen von Versuchen mit dem Zinkhämol bei Chlorotischen anzustellen. Schaden wird es jedenfalls, soviel ich auf Grund meiner Versuche wohl behaupten darf, nicht.

IV. Locale Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats.

1. Wirkung aufs Herz.

Um die Beeinflussung des Herzens durch beide Zinksalze genauer zu studiren, wurde sowohl das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat befestigt und mit defibrinirtem Kuhblut durchströmt als auch das Froschherz durch einen Fensterschnitt blossgelegt.

a) Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Das normale Blutgemisch wurde aus 60 Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 40 Theilen Blut bereitet.

In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse in der Minute und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 10 m.	24	4,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
12 m.	25	4,0	
15 m.	27	4,0	
20 m.	27	3,0	
23 m.	27	3,0	
25 m.	27	3,0	
26 m.	—	—	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Concentration also **1 : 50 000.**
29 m.	30	3,0	
35 m.	32	3,0	
50 m.	32	3,0	
11 h. — m.	32	3,0	
30 m.	32	4,0	
45 m.	32	4,0	
55 m.	32	3,5	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. **1 : 25 000.**
12 h. 05 m.	32	3,5	
30 m.	32	2,0	Die Contractionen schwächer.
1 h. — m.	34	2,0	
20 m.	34	1,5	
35 m.	26	1,0	Die Herzschläge arrhythmisch.
50 m.	23	0	
55 m.	18	0	Contractionen kaum merklich.
2 h. — m.	8	0	Stillstand in starker Diastole.
5 m.	—	—	Einige Tropfen einer Helleborein lösung aufs Herz gebracht.
8 m.	0	0	
10 m.	0	0	Diastole bleibt unverändert.
20 m.	0	0	

Versuch 2.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 25 m.	37	3,5	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
27 m.	40	3,5	
29 m.	40	3,5	
31 m.	—	—	Zusatz von 0,8 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Concentration also **1 : 62 500.**
40 m.	42	3,5	
50 m.	43	3,5	
5 h. — m.	44	4,0	
10 m.	42	4,0	
25 m.	44	3,5	
35 m.	55	3,5	
45 m.	45	3,0	
47 m.	—	—	Zusatz von noch 0,8 mg Zn in Form der Doppelsalz; Conc. also **1 : 31 250.**
50 m.	45	3,0	
55 m	45	3,0	Contractionen unvollkommen.
6 h. 25 m.	32	2,0	Es contrahirt sich nur der Ventrikel.
35 m.	17	0	
40 m.	9	0	
45 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Das Giftblut wurde entfernt, Apparat und Herz mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und frisches, unvergiftetes Blutgemisch in den Apparat eingegossen. Das Herz macht keine Contractionen. Das Herz wird mechanisch etwas gedrückt. Kein Erfolg.

Versuch 3.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 53 m.	24	2,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
57 m.	24	2,0	
12 h. 4 m.	24	1,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 50 000.**
10 m.	27	1,5	
20 m.	29	1,0	
30 m.	30	1,0	
35 m.	31	1,0	
40 m.	32	1,0	
1 h. 10 m.	32	1,0	
3 h. 30 m.	30	1,0	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 25 000.**
50 m.	10	0,5	Contractionen sehr schwach.
4 h. — m.	8	0,5	
20 m.	8	0,5	Nur einzelne wellenartige Contrationen.
30 m.	4	0	
35 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Der Apparat und das Herz wurden nach Entfernung des Giftblutes mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, Apparat mit frischer Blutmischung gefüllt, das Herz erholte sich aber nicht.

Versuch 4.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 55 m.	38	3,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
11 h. — m.	38	3,0	
5 m.	38	2,5	
10 m.	22	2,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Doppelsalzes; Conc. also **1 : 50 000.**
20 m.	20	1,5	
25 m.	21	1,5	
45 m.	24	2,0	
12 h. 15 m.	28	2,5	
40 m.	34	2,5	
2 h. 40 m.	26	2,0	Die Contrationen sind schwach.
3 h. 20 m.	18		Die Herzschläge arrhythmisch.
30 m.	17		
45 m.	13		Sehr schwache, wellenartige Contractionen.
4 h. 20 m.	8		
40 m.	0	Unmessbar	Stillstand des Herzens in Diastole.

Versuch 5.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 42 m.	38	4,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
44 m.	38	4,0	
45 m.	38	4,0	
46 m.	36	4,0	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 50 000.**
47 m.	35	4,5	
49 m.	35	4,5	
51 m.	35	4,5	
59 m.	34	4,5	Zusatz von noch 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 25 000.**
1 h. 2 m.	29	4,5	
4 m.	19	4,0	
6 m.	17	3,5	Vorhöfe contrahiren sich nicht mehr.
8 m.	17	3,5	
10 m.	20	3,0	Die Contractionen des Ventrikels schwach,
13 m.	24	3,5	von der Herzspitze zur Basis des Herzens fortschreitend.
15 m.	29	2,5	
19 m.	25	2,0	
24 m.	26	1,5	
25 m.	25	1,5	Contractionen kaum merklich.
27 m.	21	1,5	
29 m.	14	1,5	
30 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.
35 m.	—	—	Das Herz wird mit einigen Tropfen Helleboreïnlösung betupft, es bleibt trotzdem todt.

Versuch 6.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 7 m.	29	4,5	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
9 m.	29	4,5	
11 m.	28	4,5	
13 m.	28	4,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 50000.**
25 m.	28	5,0	
45 m.	30	4,5	
51 m.	32	4,5	
54 m.	32	5,0	
11 h. 10 m.	35	5,5	
14 m.	35	5,5	
22 m.	35	5,5	
45 m.	35	5,5	
55 m.	38	4,5	
12 h. — m.	38	4,5	
15 m.	21	4,0	
30 m.	21	3,5	
45 m.	26	2,5	Die Herzschläge arhythmisch.
50 m.	27	2,0	
55 m.	25	1,5	
1 h. — m.	20	2,0	Die Contractionen sehr schwach.
10 m.	19	1,5	
20 m.	18	1,5	
30 m.	15	1,0	Die Contractionen kaum merklich.
45 m.	14	0,5	
48 m.	14	0,5	Nur leichte wellenartige Contractionen.
55 m.	10	0	
2 h. 5 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Nach Entfernung des Giftblutes wurde der Apparat mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und mit frischer Blutmischung, der 1 mg Atropin zugesetzt wurde, versetzt. Die Vorhöfe machen wohl einige leichte Contractionen, zum eigentlichen Herzschlag kommt es aber nicht.

Versuch 7.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 19 m.	37	7,0	Apparat mit 50 ccm der normalen Blutmischung gefüllt.
21 m.	40	7,5	
25 m.	40	7,5	
30 m.	42	7,5	Zusatz von 1 mg Zn in Form des Albuminats; Conc. also **1 : 50000.**
40 m.	40	7,0	
44 m.	42	7,5	
45 m.	42	7,0	
57 m.	42	7,0	
12 h. 4 m.	42	7,0	
30 m.	41	7,5	
50 m.	40	7,5	
1 h. 10 m.	38	8,0	
20 m.	37	8,0	
35 m.	37	7,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
2 h. 54 m.	45	3,0	Die Contractionen sind schwach.
59 m.	44	2,5	
3 h. 10 m.	40	3,0	Es contrahirt sich nur der Ventrikel.
20 m.	37	3,0	
30 m.	36	2,5	
40 m.	37	2,0	
4 h. — m.	33	1,5	Kaum merkliche wellenartige Contractionen.
20 m.	29	0,5	
30 m.	30	0	
40 m.	18	0	
50 m.	0	0	Stillstand des Herzens in starker Diastole.

Auch in diesem Versuche blieb die Füllung des Apparates mit frischem Blute, dem 1 mg Atropin zugesetzt wurde, ohne Erfolg. Es traten wohl einige schwache Contractionen des Herzens ein; zum eigentlichen Pulsiren kam es aber nicht.

Aus diesen eben angeführten Durchströmungsversuchen des Froschherzens am Williams'schen Apparat ergiebt sich Folgendes: bei Zusatz von 1 mg Zn sowohl in Form des Doppelsalzes als des Albuminats zu 50 ccm des normalen Blutgemisches wird das Froschherz zwar langsam, aber doch abgetödtet, so dass durchschnittlich (aus den Versuchen 4, 6 und 7 berechnet) nach etwa 5 Stunden der diastolische Herzstillstand eintritt. Wird aber im Verlaufe des Versuches noch 1 mg Zn demselben Blutgemisch zugesetzt (Versuche 1, 2, 3 und 5), so lässt sich zuweilen schon in den ersten Minuten eine deutliche Beeinträchtigung der Herzaction wahrnehmen und durchschnittlich etwa nach 1 Stunde, vom Zusatz des zweiten Milligramm Zn an gerechnet, ist das Herz todt. 2 mg Zn auf 50 ccm des normalen Blutgemisches, also eine Concentration von 1 : 25000 scheint daher auf das Herz eine schnell abtödtende Wirkung zu haben.

Die Frequenz der Herzthätigkeit leidet dabei viel weniger als die Leistungsfähigkeit des Herzens, so dass die Zahl der Herzschläge bis kurz vor dem Tode unverändert bleibt, während die Pumpkraft des Herzens und das Pulsvolumen schon verhältnissmässig früh bis zum Unmessbarwerden der Abflussmenge beeinträchtigt wird. Entsprechend dieser abnehmenden Leistungsfähigkeit werden die Contractionen des Herzens immer unvollkommener, schwächer und endlich wellenartig, so dass man mit dem Auge dem Herzen ganz nahe kommen muss, um dieselben wahrzunehmen. Einige Male liess sich auch eine Arrhythmie der Herzschläge beobachten (Versuche 1, 4 und 6).

Der Herzstillstand erfolgte in allen Fällen in mehr oder weniger stark ausgesprochener Diastole, wobei die Contractionen des Ventrikels die der Vorhöfe zuweilen (Versuche 2, 5 und 7) überdauerten. Dass der durch das Zink bewirkte Herzstillstand mit den Hemmungsapparaten des Herzens nichts zu thun hat, geht aus der Thatsache hervor, dass der Zusatz von Atropin zur frischen Blutmischung (Versuche 6 und 7) auf das still stehende Herz völlig ohne Einfluss bleibt. Um die Ursache des bei der Zinkvergiftung eintreten-

den diastolischen Herzstillstandes noch weiter zu ermitteln, wurde versucht, auf das stillstehende Herz einige Tropfen einer Helleboreïnlösung, welche bekanntlich genau wie Digitalin wirkt, zu bringen (Versuche 1 und 5). Auch dies blieb ohne Einfluss und veränderte nicht die Diastole in Systole. Wir dürfen daher annehmen, dass durch das Zink der Herzmuskel und die davon schwer trennbaren excitomotorischen Ganglien des Herzens gelähmt werden.

Es wurde ferner versucht, durch Ersatz des vergifteten Blutes durch ganz frisches, unvergiftetes, nachdem Apparat und Herz zuvor mit physiologischer Kochsalzlösung energisch ausgewaschen worden waren, die bestehende Herzaffection aufzuheben. Es liess sich aber auch damit nichts ändern, was für eine gröbere Structurveränderung des Herzmuskels durch das Zink spricht. Diese Thatsache spricht gegen die Ansicht von Heubel([68]), der bewiesen zu haben glaubt, dass selbst das starre Herz in allen Fällen wieder zu schlagen beginnt, falls man es sofort und zwar energisch auswäscht.

Aus dem eben Erörterten geht zwar zur Genüge hervor, dass das Zink in beiden Formen eine specifische Wirkung aufs Herz hat, also ein Herzgift ist. Auf die Wirkung des Zinks auf die Skelettmuskeln werden wir später zurückkommen.

b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Zu diesen Versuchen wurden die Frösche zuerst durch subcutane Injection von 0,1 ccm „Froschcurare“, das nur minimale Spuren dieses Giftes enthält, in einen Lähmungszustand gebracht. Erst 2 Stunden nach der Curaresirung wurden die Frösche zu den Versuchen angewandt. Durch einen Hautschnitt und Entfernung des Sternums wurde das Herz freigelegt. Die Doppelsalzlösung wurde theils in den Oberschenkel, theils in den dorsalen Lymphsack injicirt.

Versuch 8. 50 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 30 m.	26	
35 m.	26	
40 m.	—	Subcutane Injection von 4 mg Zn in Form des Doppelsalzes.
45 m.	24	
12 h. — m.	17	
20 m.	14	
40 m.	13	
1 h. — m.	13	
30 m.	12	
4 h. — m.	17	Contractionen sehr schwach.
15 m.	18	
5 h. 15 m.	10	Contractionen kaum merklich.
30 m.	12	
6 h. — m.	0	Stillstand des Herzens. Thier bewegt sich noch.

Versuch 9. 60 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. — m.	35	
10 m.	35	
15 m.	—	Subcutane Injection von **6 mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
30 m.	37	
12 h. — m.	33	
1 h. — m.	30	
45 m.	32	
2 h. — m.	30	
25 m.	30	Herzaction etwas schwächer.
4 h. 30 m.	27	
50 m.	20	Contractionen sehr schwach.
5 h. 15 m.	16	Contractionen wellenförmig.
6 h. — m.	0	Stillstand des Herzens.

Versuch 10. 60 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. — m.	40	
5 m.	40	
10 m.	—	Subcutane Injection von **8 mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
15 m.	40	
1 h. 45 m.	30	Herzschläge arhythmisch.
2 h. 30 m.	25	
3 h. 30 m.	20	Contractionen schwach.
4 h. — m.	16	Contractionen wellenförmig.
15 m.	0	Stillstand des Herzens.

Versuch 11. 50 g schwerer Frosch.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 30 m.	40	
35 m.	—	Subcutane Injection von **8 mg** Zn in Form des Doppelsalzes.
1 h. 20 m.	36	
45 m.	32	
3 h. 40 m.	24	Contractionen sehr schwach.
4 h. 15 m.	19	
30 m.	16	Kaum merkliche Contractionen.
5 h. — m.	0	Stillstand des Herzens.

Zu den Ergebnissen der Versuche am Williams'schen Apparat können wir auf Grund dieser Beobachtungen des Froschherzens durch den Fensterschnitt Folgendes hinzufügen: Auch hier erfolgte eine Abschwächung und eine Abnahme der Frequenz des Pulses kurz vor dem vollständigen Absterben des Herzens, welches bei Application von 4—6 mg Zn nach etwa 6 Stunden und bei 7—8 mg nach 4 Stunden

eintrat. Berücksichtigen wir dabei, dass bei der für Frösche letalen Dose von 4,5 mg Zn der Tod derselben erst mehrere Stunden später erfolgte, so können wir daraus vielleicht den Schluss ziehen, dass bei der Zinkvergiftung das Herz das zuerst absterbende Organ ist.

Der Zeit des Herztodes bei den Beobachtungen desselben durch den Fensterschnitt entspricht bei den Froschversuchen das erste Auftreten der Vergiftungserscheinungen: Parese der Extremitäten, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Mattigkeit und Trägheit. Die Möglichkeit des causalen Zusammenhanges dieser Erscheinungen mit dem Sistiren der Herzaction, wie dies von Testa ([58]) behauptet wird, will ich nicht bestreiten, die Lähmung der Extremitäten aber ist, wie ich wohl auf Grund meiner noch zu besprechenden Versuche behaupten darf, ausserdem noch eine davon ganz unabhängige, directe Wirkung des Zinks auf die quergestreifte Musculatur, die aber erst nach dem Herzstillstand zur vollen Entwickelung kommt.

2. Blutdrucksversuche.

Versuch I. Es wurde ein kleiner Hund von 5000 g Gewicht aufgebunden, links die Vena jugularis communis, rechts die Carotis communis freigelegt; erstere wurde mit einer Injections-, die zweite mit einer Glascanüle versehen. Diese wurde vermittelst eines Gummischlauches mit dem Manometer in Verbindung gesetzt. T. = Zeit; P. = Pulsfrequenz pro Minute; Bd. = Blutdruck in Millimetern Quecksilber.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	130—150	124	
41 m.	120—150	120	
42 m.	120—140	124	
43 m.			Injection von 1 ccm Zinkalbuminat = 1 mg Zn.
44 m.	116—130	128	
45 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
46 m.	110—130	140	
48 m.	120—130	140	
50 m.	120—140	132	
51 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
52 m.	120—140	135	
55 m.	120—140	152	
56 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
58 m.	124—140	150	
12 h. — m.	120—140	174	
2 m.	120—140	170	
4 m.	120—150	140	
5 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
6 m.	120—140	135	
8 m.	124—150	135	
10 m.	120—150	140	
11 m.			1 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
12 m.	130—150	140	
14 m.	130—150	130	
16 m.	130—150	116	
18 m.	100—150	120	
20 m.	104—156	135	
21 m.			2 ccm Albuminat = 1 mg Zn.
23 m.	104—156	135	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 25 m.	100—160	120	
26 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
27 m.	84—136	120	
30 m.	100—150	120	
31 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
32 m.	110—150	120	
34 m.	110—150	120	
35 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
36 m.	110—150	120	
38 m.	90—150	120	
40 m.	90—140	120	
41 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
42 m.	104—144	120	
44 m.	100—150	120	
45 m.	100—140	120	
46 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
47 m.	100—150	130	Hund hat starken Speichelfluss.
48 m.	100—150	130	
49 m.	100—144	120	
50 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
51 m.	100—140	130	
52 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
53 m.	96—136	126	
54 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
55 m.	100—140	144	
56 m.	100—140	152	
57 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
58 m.	110—130	150	
— m.	110—130	168	
5 m.	110—130	168	
10 m.	110—150	162	
12 m.			2 ccm Albuminat = 2 mg Zn.
13 m.	110—130	162	Der Versuch wird unterbrochen.

Es wurden also dem Hunde im Laufe von $1^1/_2$ Stunden 30 ccm Zinkalbuminat (= 30 mg Zn), pro Kilo also **6 mg** Zn intravenös injicirt, ohne wahrnehmbare Veränderungen am Blutdrucke und am Pulse hervorgerufen zu haben.

Die Canülen wurden entfernt, die Wunden genäht und der Hund weiter beobachtet. Er lebte noch 10 Tage nach dem Versuche und ging an Eiterung der Halswunde zu Grunde. Die Section ergab einen vollkommen normalen anatomischen Befund.

Versuch 2. Hund von 8200 g. Rechte Carotis communis steht mit dem Manometer in Verbindung; in die Vena jugularis eine Injectionscanüle eingeführt. Da sich eine starke Unruhe des Thieres voraussehen liess, so wurde es tracheotomirt, in die Trachea eine mit einem Blasebalg in Communication stehende Canüle eingeführt, das Thier curaresirt und durch den Blasebalg die künstliche Athmung unterhalten.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 40 m.	114—130	190	Starke Unruhe des Thieres.
41 m.	120—130	192	
42 m.	130—150	188	Injection von Curare.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 43 m.	120—140	180	
45 m.	130—150	180	
46 m.	130—140	192	
47 m.	110—120	192	
48 m.	100—110	192	
49 m.	90—100	192	Das Thier liegt ruhig; künstliche Athmung.
51 m.	80—90	192	
53 m.	80—90	200	
54 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn intravenös injicirt.
55 m.	80—90	200	
56 m.	80—90	204	
58 m.	70—90	204	
59 m.	70—90	204	
11 h. — m.	70—90	204	
2 m.	70—90	220	
4 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
5 m.	80—90	232	
6 m.	80—90	232	
7 m.	80—90	200	
8 m.	80—90	200	
10 m.	80—90	180	
11 m.	80—90	165	
12 m.			1 ccm des Doppelsalzes = 3 mg Zn.
13 m.	80—90	165	
14 m.	80—90	165	
15 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
16 m.	90—100	171	
17 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
18 m.	80—90	174	
19 m.	80—100	174	
20 m.	100—130	174	
21 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
22 m.	110—130	180	
24 m.	100—120	180	
25 m.	100—110	180	
26 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
27 m.	90—110	180	
29 m.	80—100	177	
30 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
31 m.	90—100	177	
33 m.	120—140		
35 m.	120—140		
36 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
37 m.	120—140	150	
41 m.	110—130	170	
42 m.	110—120	196	
44 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
12 h. — m.	110—120	156	
2 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
5 m.	110—120	135	
7 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
10 m.	110—120	144	
15 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
20 m.	70—80	144	
25 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
27 m.	110—120	150	Zuckungen.
29 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
30 m.	90—100	150	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 32 m.	90—100	140	
33 m.			Etwas Curare injicirt.
34 m.	90—100	135	
35 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
36 m.	110—140	135	
40 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
42 m.	110—130	135	
45 m.	100—130	120	
46 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
47 m.	110—140	120	
49 m.	110—150	120	
50 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
53 m.	110—150	120	
55 m.	110—140	110	
57 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
59 m.	110—120	110	
1 h. — m.	110—130	110	
2 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
4 m.	100—120	115	
7 m.	100—120	115	
8 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
9 m.	110—120		
11 m.	110—140		
12 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
14 m.	110—140	105	
16 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
20 m.	110—120	120	
22 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
24 m.	120—150	120	Puls sehr klein.
26 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
28 m.	110—120	110	
30 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
35 m.	100—140	90	
37 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
40 m.	100—120	120	
42 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
45 m.	100—140	90	
47 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
50 m.	110—150	90	
54 m.			2 ccm des Doppelsalzes = 6 mg Zn.
58 m.	110—140	90	
2 h. — m.	110—130	85	
5 m.	110—120	70	
10 m.	110—120	70	Versuch unterbrochen. Einige Minuten darauf war das Thier todt.

Es wurden im Laufe von 3½ Stunden dem Hunde 61 ccm des Doppelsalzes = 183 mg Zn, pro Kilo also **22,3 mg** Zn intravenös injicirt. Am Blutdrucke liess sich fast keine Veränderung wahrnehmen, der Puls dagegen zeigte eine allmählige Abnahme der Frequenz von 200 bis auf 70 Schläge pro Minute. Das Thier wurde darauf entblutet, durchgespült und secirt, wobei sich eine ausgesprochene Hyperämie und Ekchymosirung auf der Höhe der Falten der Dünn- und Dickdarmschleimhaut zeigte.

Aus diesen zwei Blutdruckversuchen und hauptsächlich aus dem zweiten, der 3½ Stunden dauerte, ist es ersichtlich, dass das Zink, selbst bei tödtlicher Dose, keine sofortige, directe Einwirkung auf den Blutdruck hat. Der Puls zeigt im zweiten

Versuche eine allmählige langsame Abnahme der Frequenz, was mit den Versuchen am Froschherzen in Uebereinstimmung steht.

3. Wirkung des Zinks auf die Gefässe.

Die Wirkung des weinsauren Zinkoxydnatrons auf die Gefässe wurde an einer Niere einer eben geschlachteten Kuh untersucht.

Versuch I. Die Niere wurde mit den nöthigen Cautelen behandelt und der Durchströmungsversuch in der von Prof. Kobert[69] und Thomson[70] beschriebenen Weise ausgeführt. T. = Zeit; Q. = Quantität des in einer Minute durchflossenen Blutes. Druck im Apparat = 80 mm Quecksilber.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 21 m.	48	Normales Blut.
22 m.	42	
23 m.	30	
24 m.	36	
25 m.	46	
26 m.	44	
27 m.	50	
28 m.	34	
29 m.	40	
30 m.	40	4 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
31 m.	80	also **1 : 50000.**
32 m.	80	Normales Blut.
33 m.	80	
34 m.	50	
35 m.	55	
36 m.	45	
37 m.	46	
38 m.	44	4 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
39 m.	80	also **1 : 50000.**
40 m.	80	Normales Blut.
41 m.	74	
42 m.	56	
43 m.	36	
44 m.	34	
45 m.	34	
46 m.	36	2 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
47 m.	55	also **1 : 100000.**
48 m.	55	Normales Blut.
49 m.	42	
50 m.	30	
51 m.	28	
52 m.	30	2 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes
53 m.	40	also **1 : 100000.**

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 55 m.	40	Normales Blut.
56 m.	26	
57 m.	34	
58 m.	24	
59 m.	20	
4 h. — m.	28	1 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes also **1 : 200000.**
1 m.	30	
2 m.	33	
3 m.	35	Normales Blut.
4 m.	30	
5 m.	35	
6 m.	34	
7 m.	30	
8 m.	26	
9 m.	20	
10 m.	30	1 mg Zn auf 200 ccm Blut; Concentration des Giftes also **1 : 200000.**
11 m.	35	
12 m.	45	Normales Blut.
13 m.	30	
14 m.	24	
15 m.	18	
16 m.	18	Versuch beendet.

Dieser Durchströmungsversuch zeigt uns, dass das Doppelsalz, schon in sehr kleinen Mengen dem Blute zugesetzt, eine starke Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit, also eine Erweiterung der Gefässe bewirkt.

Um mich zu überzeugen, dass diese Wirkung wirklich auch mit dem Zink, und nicht etwa nur der im Doppelsalz vorhandenen Weinsäure zukommt, habe ich beim folgenden Durchströmungsversuch die Niere theils mit Zinkalbuminat, theils mit weinsaurem Natron in der Concentration, wie sie im Doppelsalze vorhanden war, durchströmt. Dass die Salze vieler organischen Säuren erweiternd auf die Gefässe isolirter Organe wirken, ist bekannt.

Versuch 2. Niere einer Kuh. Druck im Apparat 100 mm Hg.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 23 m.	60	Normales Blut.
24 m.	75	
25 m.	75	
26 m.	60	
27 m.	50	
28 m.	30	
29 m.	20	

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 30 m.	25	
31 m.	20	
32 m.	20	
33 m.	10	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
34 m.	15	
35 m.	10	Normales Blut.
36 m.	10	
37 m.	10	
38 m.	8	
39 m.	12	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
40 m.	12	
41 m.	10	Normales Blut.
42 m.	12	
43 m.	13	
44 m.	16	
45 m.	15	
46 m.	24	
47 m.	25	
48 m.	40	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
49 m.	32	Normales Blut.
50 m.	36	
51 m.	32	
52 m.	30	
53 m.	30	
54 m.	20	
55 m.	37	1,2 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
56 m.	23	Normales Blut.
57 m.	20	
58 m.	30	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
59 m.	30	
4 h. — m.	20	Normales Blut.
1 m.	20	
2 m.	20	
3 m.	35	1,5 mg Zn (als Albuminat) auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.
4 m.	22	Normales Blut.
5 m.	20	
6 m.	25	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333 333.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 7 m.	45	Normales Blut.
8 m.	38	
9 m.	32	
10 m.	15	
11 m.	20	
12 m.	30	
13 m.	20	
14 m.	20	
15 m.	35	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333333.
16 m.	40	
17 m.	25	Normales Blut.
18 m.	25	
19 m.	25	
20 m.	20	
21 m.	18	
22 m.	20	
23 m.	20	
24 m.	30	6 mg Weinsäure als Natronsalz auf 200 ccm Blut; Concentration also 1 : 333333.
25 m.	22	Normales Blut.
26 m.	20	
27 m.	18	Versuch beendet.

Es ergiebt sich aus diesem Versuche, dass in der That dem weinsauren Natron eine erhebliche erweiternde Wirkung auf die Gefässe zukommt, dass aber auch das Zinkalbuminat eine sehr starke Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit bewirkt, so dass die Wirkung des Doppelsalzes als eine aus den gleichartigen Wirkungen des Zinks und des weinsauren Natrons zusammengesetzte zu betrachten ist. Es bringt also das Zink eine Lähmung der Gefässe zu Stande, und zwar entweder ihrer Muskeln oder der Endigungen der vasomotorischen Nerven. Diese letztere Alternative ist nicht ohne Weiteres mit Sicherheit zu entscheiden; allein die Vermuthung kann doch geäussert werden, dass es in diesem Falle die Gefässmuskeln sind, welche von der Wirkung betroffen werden, da auch andere glatte Muskeln und zwar die des Oesophagus, wie die später zu beschreibenden Goltz'schen Kletterversuche zeigen, durch das Zink gelähmt werden. Dass trotz dieser Gefässlähmung kein Sinken des Blutdruckes bei den Blutdruckversuchen zu beobachten war, lässt sich wohl durch die compensirende Wirkung des Gefässnervencentrums erklären.

Es steht diese von mir beobachtete Erweiterung der Gefässe in directem Widerspruch mit der durch die Erfahrung am Krankenbett constatirten adstringirenden Wirkung der Zinksalze. Aber auch das Ichthyol und die Gerbsäure, welch letztere unter den vegetabilischen Adstringentien den ersten Rang einnimmt, wirken wie das Zink beim Durchströmungsversuch gefässerweiternd, während der Arzt am Kranken-

bett hundertmal Gefässverengerung constatirt hat. Wir können uns diesen Widerspruch wohl nur so erklären, dass die verschiedene Anordnung des Versuches daran schuld ist, indem der Pharmakologe beim Durchströmungsversuch das Gift von innen auf das Gefäss wirken lässt, der Arzt am kranken Menschen aber von aussen. Es ist sehr wohl denkbar, dass diese Verschiedenheit der Anordnung eine Verschiedenheit der Wirkung bedingt. Ausserdem ist zu bedenken, dass die von mir angewandten Zinksalze so gewählt waren, dass sie möglichst wenig locale Wirkungen entfalten, während die officinellen Zinkpräparate umgekehrt gerade local wirken und dadurch adstringiren.

Die folgende Tabelle mag zum Vergleich der Wirkung des Zinks auf die Gefässe mit der anderer Metalle dienen, wobei zu bemerken ist, dass alle Metalle in Form möglichst wenig ätzender Doppelsalze benutzt wurden.

Wirkung der Metalle auf die peripheren Gefässe.

Nr.	Metall.	Wirkung.	Untersucht von:
1.	Eisen . .	In grossen Dosen hochgrad. Erweiterung	Kobert[69].
2.	Gold . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Schultz[71].
3.	Kobalt . .	Indifferent	Stuart[72].
4.	Kupfer . .	Geringe bis hochgradige Verengerung	Kobert[69].
5.	Mangan .	Starke bis hochgradige Erweiterung .	Kobert[69].
6.	Molybdän .	Erweiterung d. Gefässe d. Darmtractus	Marti[73].
7.	Nickel . .	Indifferent	Stuart[72].
8.	Platin . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Kobert[69].
9.	Quecksilber	Starke Verengerung	Kobert[69].
10.	Uran . .	Mässige bis hochgradige Erweiterung	Woroschilsky[74].
11.	Wismuth .	Geringe bis hochgradige Erweiterung	Kobert[69].
12.	Wolfram .	Indifferent	Kohan-Bernstein[74].
13.	Zink . .	Starke bis hochgradige Erweiterung .	Sacher.

Erklärung: Gering = bis 25 %, mässig = 25—50 %, stark = 50—75 %, hochgradig = 75—100 % und darüber.

Wie man sieht, herrscht keine Uebereinstimmung in der Wirkung der Metalle, sondern einige wirken gar nicht auf die Gefässe ein, andere veranlassen Verengerung und noch andere Erweiterung derselben.

4. Wirkung des Doppelsalzes und des Zinkalbuminats auf den quergestreiften Muskel.

Zu diesen Versuchen wurden theils die ganzen hinteren, von der sie bedeckenden Haut befreiten und im Hüftgelenk abgeschnittenen Froschextremitäten oder nur die von ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnittenen einzelnen Musculi sartorii benutzt. Beide Extremitäten resp. Muskeln kamen darauf in je ein Schälchen mit gleicher Quantität physiologischer Kochsalzlösung; das eine blieb ohne Zusatz, dem anderen wurde entweder das Doppelsalz oder Zinkalbuminat bis zu einer bestimmten Concentration hinzugefügt. Von Zeit zu Zeit wurde die

Erregbarkeit der beiden Muskeln mit dem faradischen Strom vermittelst des Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates (Grenet) vom Nerven resp. von dessen Eintrittsstelle in den Muskel aus geprüft und der minimalste Rollenabstand, der noch eine Zuckung hervorrief, notirt. Falls zum Versuche noch ganze Extremitäten benutzt wurden, so wurde die Erregbarkeit immer an gleichen Muskeln (gewöhnlich M. sartorius) mit einander verglichen.

Ich führe aus einer grossen Reihe dieser Versuche nur einige an: in allen bedeutet 1 den unvergifteten und 2 den vergifteten Muskel. R.-A. = Rollenabstand.

Versuch 1. Zusatz von 1 ccm Doppelsalzlösung = 4 mg Zn auf 40 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1 : 10000.**

Um 12 h. { 1. Contraction bei 110 mm R.-A.
2. „ „ 110 „ „
„ 2 h. { 1. „ „ 110 „ „
2. „ „ 90 „ „
„ 7 h. { 1. „ „ 100 „ „
2. Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.

Es erfolgte also bei einer Concentration von 1 : 10000 schon nach 7 Stunden eine vollständige Lähmung des vergifteten Muskels, während der unvergiftete noch bei 100 mm R.-A. deutlich reagirte.

Versuch 2. Zusatz von 0,5 ccm Doppelsalzlösung = 2 mg Zn auf 40 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1 : 20000.**

Um 10 h. { 1. Contraction bei 160 mm R.-A.
2. „ „ 160 „ „
„ 4 h. { 1. „ „ 100 „ „
2. „ „ 50 „ „
„ 6 h. { 1. „ „ 100 „ „
2. „ „ 40 „ „
Um 9 h. Morgens des nächsten Tages { 1. „ „ 100 „ „
2. Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.

Bei einer Concentration von 1 : 20000 erfolgte also die vollständige Lähmung erst nach 24 Stunden, während der unvergiftete Muskel zu dieser Zeit noch bei 100 mm R.-A. reagirte.

Versuch 3. Zusatz von 0,5 ccm Doppelsalzlösung = 2 mg Zn auf 50 ccm physiologische Kochsalzlösung; Concentration also **1 : 25000.**

Um 1 h. { 1. Contraction bei 150 mm R.-A.
2. „ „ 150 „ „
„ 6 h. { 1. „ „ 150 „ „
2. „ „ 120 „ „
„ 10 h. des nächsten Tages { 1. „ „ 140 „ „
2. „ „ 80 „ „
Um 6 h. { 1. „ „ 130 „ „
2. „ „ 60 „ „
„ 10 h. des dritten Tages { 1. „ „ 80 „ „
2. „ „ 50 „ „
Um 6 h. { 1. Keine Contraction bei Anwendung des stärksten Stromes.
2. „ „ „ „ „ „ „

Beide Muskeln starben also nach 55 Stunden ab; während dieser Zeit zeigte der vergiftete Muskel eine etwas herabgesetzte Erregbarkeit im Vergleich mit dem unvergiftet gebliebenen. Damit scheint mir bewiesen, dass Zink noch bei 20000—25000facher Verdünnung

auf Froschmuskeln merkbar einwirkt, indem allmählig abnehmende electrische Erregbarkeit eintritt. Ausserdem konnte man noch Folgendes beobachten: Die vergifteten Extremitäten wurden nach einiger Zeit starr, in den Gelenken schwer biegsam, und die Muskeln mit einer silberglänzenden Schicht bedeckt, die wohl aus Zink bestehen dürfte. Diese Schicht liess sich nicht ohne Verletzung des Muskels abkratzen; ausserdem waren die Muskeln an der Oberfläche sowohl als auf dem Querschnitt von viel blasserer Farbe als die unvergiftet gebliebenen. Versuche mit dem Zinkalbuminat ergaben ganz analoge Resultate.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Zink direct auf die quergestreifte Muskulatur, oder nur vermittelst der in derselben eingelagerten Nervenendigungen lähmend wirke, wurde folgender Versuch gemacht.

Versuch 4. Ein Frosch bekam 0,1 ccm des schon erwähnten, bekanntlich gerade nur diese letzten intramusculären Nervenendigungen lähmenden „Froschcurare". Nach einiger Zeit war der Frosch vollständig gelähmt. Auf electrischen Reiz reagirten die Muskeln mit heftigen Zuckungen. Darauf wurde eine Extremität in physiologische Kochsalzlösung mit Zusatz des Doppelsalzes (Concentration 1 : 10000), die andere in dieselbe Lösung ohne Zusatz gebracht. Nach 24 Stunden konnte man am Gastrocnemius der Extremität mit Zusatz des Doppelsalzes selbst bei Anwendung des stärksten Stromes keine Zuckungen hervorrufen, während an der Extremität ohne Zusatz der Gastrocnemius schon bei 100 mm R.-A. lebhafte Zuckungen zeigte.

Aus allen diesen und mehreren anderen Versuchen ergiebt sich, dass das Zink eine stark lähmende Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur an sich ausübt. Legte ich nur die Nerven in die Giftlösung, die zugehörigen Muskeln aber in physiologische Kochsalzlösung, so starben die Nervenstämme vor den Muskeln ab; jedoch scheint mir die Intensität der Giftwirkung auf die Muskelsubstanz stärker zu sein als auf die Nervenstämme. Eine genaue Prüfungsmethode der Einwirkung auf die intramuskulären Nervenendigungen stand mir leider nicht zu Gebote. Die Möglichkeit, dass auch diese durch das Zink gelähmt werden, ist dadurch selbstverständlich nicht ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser verhältnissmässig leicht anzustellenden Versuche stehen im besten Einklange mit den früher beschriebenen, sowohl an Fröschen, als auch an Katzen bei intravenöser Application des Giftes beobachteten Lähmungserscheinungen. Ganz analoge Resultate erhielt auch Harnack([63]) an Kalt- und Warmblütern mit dem pyrophosphorsauren und valeriansauren Zink.

5. Wirkung des Doppelsalzes auf die der Willkür nicht unterworfene Muskulatur.

Um dieselbe zu untersuchen, haben wir uns folgender von Goltz constatirten Thatsache bedient: wenn man einem normalen Frosch das Rückenmark im Halstheil durchschneidet, das Rückenmark durchbohrt, den Frosch aufhängt und etwas Flüssigkeit in den Oesophagus bringt, so zeigt der Oesophagus perlschnurartige Bewegungen. Ist die glatte Musculatur oder das sie versorgende Nervengewebe gelähmt, so bleiben diese Bewegungen aus (Goltz'scher Kletterversuch).

Versuch I. Ein Frosch bekommt um 6 h. Abends 6 mg Zn subcutan und wird am folgenden Morgen todt gefunden. Der Oesophagus des in der eben beschriebenen Weise behandelten todten Frosches zeigte keine Bewegungen, während beim Controllfrosch dieselben zur entsprechenden Zeit recht lebhaft waren. In derselben Weise mit demselben Resultate wurde noch ein zweiter Versuch gemacht.

Es musste also das Zink lähmend wirken. Ob die Wirkung sich nur auf die unwillkürliche und zwar meist glatte Muskulatur, oder auch aufs intramuskuläre Nervengewebe erstreckte, bleibt unentschieden.

V. Ausscheidung und Ablagerung des Zinks.

1. Allgemeines über die zum Nachweis des Zinks gebrauchten Untersuchungsmethoden.

„Alle diese Gifte," sagt Dragendorff[75] von den Giften aus der Klasse der schweren Metalle, „zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Reactionen mehr oder weniger undeutlich sind, oder wohl auch gänzlich ausbleiben, so lange sie mit organischen Stoffen gemengt vorliegen. Es muss deshalb die auf diese Gifte zu untersuchende Substanz voraufgehend einer Bearbeitung unterworfen werden, durch welche die organischen Stoffe möglichst unschädlich gemacht werden. Diese Bearbeitung ist je nach den verschiedenen Giften, die man aufsuchen will, eine verschiedene." Als eine der besten Methoden der Zerstörung der organischen Beimengungen gilt wohl die von Fresenius und Babo, weshalb auch ich mich zur Zerstörung der organischen Stoffe, in denen die Anwesenheit von Zink vermuthet worden ist, dieser Methode bediente. Dieselbe kommt im Wesentlichen darauf hinaus, dass die organischen Stoffe mittelst Chlor zerstört werden, welches letztere man sich in der Flüssigkeit selbst durch Zusammenwirken von Salzsäure und chlorsaurem Kali bilden lässt.

Der Untersuchung unterlagen: 1. die mit einem Hornmesser abgeschabte, möglichst blutfreie Magendarmschleimhaut, 2. die Leber, 3. die Muskeln und 4. die Knochen. Diese wurden fein zerkleinert, gewogen und in einen Glaskolben oder eine tiefe Porcellanschale gebracht. Ich habe es für gut gefunden, höchstens 50 g Substanz auf einmal zu analysiren, da bei grösseren Quantitäten die Zerstörung sehr langsam vor sich geht, während sie bei 30—40 g Substanz schon nach 24 Stunden beendet ist. Besonders gilt dieses für die Knochen. Die Substanz wurde darauf mit reiner Salzsäure versetzt, so dass diese etwa der Hälfte der vorhandenen (nicht getrockneten) Substanz an Gewicht gleich kam; da die Flüssigkeit dadurch noch nicht dünnflüssig wurde, so wurde noch etwas destillirtes Wasser zugesetzt. Dieser Mischung wird nun 1 g Kali chloricum zugesetzt und der Kolben resp. Schale aufs Wasserbad gestellt. Von Zeit zu Zeit wurden sie controllirt: sobald die Chlorentwickelung aufhörte oder die Flüssigkeit dunkler zu werden begann, wurde noch etwas chlorsaures Kali zugesetzt, wobei darauf geachtet wurde, dass kein starkes Aufschäumen stattfinde, was zuweilen den Austritt der flüssigen Massen aus dem Gefässe zur Folge hat. Es kam zuweilen auch vor, dass die Mischung nicht mehr sauer reagirte, dann wurde noch etwas Salzsäure zugesetzt; ebenso wurde durch öfteres Zugiessen von destillirtem Wasser dafür gesorgt, dass keine Eindickung der Mischung stattfinde. Nach etwa 24 Stunden war die Zerstörung zu Ende und es resultirte eine weingelbe, klare Flüssigkeit, die beim weiteren Stehenbleiben auf dem Wasserbade, ohne dass chlorsaures Kali

oder Salzsäure zugesetzt wurde, nicht mehr dunkel wurde. Die Zerstörung der organischen Massen nach dieser Methode ist keine vollständige, namentlich sind es der Zellstoff und das Fettgewebe, welche der Zerstörung energisch widerstehen, und in Gestalt von kleinen gelben Klumpen immer in der Flüssigkeit vorhanden waren. Durch Filtriren wurde dieselbe von ihnen befreit und der Filterrückstand zu weiterer Prüfung aufbewahrt. Die Zerstörungsflüssigkeit blieb noch eine kurze Zeit auf dem Wasserbade stehen, bis sie keinen Chlorgeruch mehr entwickelte.

Unabhängig von einander haben Lehmann hinsichtlich des Kupfers und Damaskin[76]) hinsichtlich des Eisens gefunden, dass die Fresenius-Babo'sche Methode zu niedrige Werthe ergiebt, weil ein Theil der Metalle der Zerstörung entgeht. Für das Zink, glaube ich, ist die Methode dagegen brauchbar, wohl weil das Zink keine so feste Verbindung mit organischen Stoffen, wie es namentlich für das Eisen des Harns der Fall ist, bildet.

Nichtsdestoweniger wurden die ausgewaschenen Filterrückstände aller Portionen der betreffenden Organanalyse unter Beobachtung aller Cautelen zuerst in einem kleinen Porcellantiegel, darauf im Platintiegel geglüht, bis sie vollständig weiss wurden, in ganz verdünnter Salzsäure gelöst und ebenso wie die nach der Zerstörung erhaltene Flüssigkeit weiter behandelt.

In einem Theil der Analysen habe ich vor der Anwendung des chlorsauren Kali und Salzsäure die Substanz zuerst mit 10 % (des Gewichtes derselben) concentrirter Schwefelsäure behandelt, wie dies Lehmann für den Nachweis des Kupfers empfohlen hat; es resultirte nach 24 Stunden eine braune Flüssigkeit, die beim Zusatz mit chlorsaurem Kali und Salzsäure sich gleich aufzuhellen begann und nach kurzer Zeit eine vollkommen klare, weingelbe Flüssigkeit lieferte.

Die Vortheile dieser Combination bestehen darin, dass man dabei 1. viel weniger chlorsaures Kali verbraucht und 2. dass man die mit concentrirter Schwefelsäure versetzte Substanz auf mehrere Stunden sich selbst überlassen kann, ohne sie stetig beobachten zu müssen. Anderseits aber zeigte sich, dass besonders die Knochen und in viel geringerem Grade die Muskeln (nicht aber die Leber und Magendarmschleimhaut) bei der weiteren Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salzsäure am Boden der Schale einen sandartigen Bodensatz zurücklassen, der sich nicht einmal bei 24stündiger Behandlung zerstören liess, während die darüberstehende klare Flüssigkeit schon längst anzeigte, dass die Zerstörung der organischen Substanzen schon beendet sei. Die Filterrückstände werden dadurch für weitere Prüfung viel zu gross. Es handelte sich dabei wahrscheinlich um Calciumsulfat.

Die weitere Behandlung der auf die eine oder die andere Weise erhaltenen Flüssigkeit geschah nach folgendem, von Autenrieth[77]) angegebenen Schema: In die stark sauer reagirende Flüssigkeit wird etwa ½—1 Stunde lang ein langsamer Strom Schwefelwasserstoffgases eingeleitet. Die mit Schwefelwasserstoff gesättigte Flüssigkeit wird, nachdem der Kolben mit einem Korken lose verschlossen worden ist, über Nacht bei Seite gestellt: wenn am anderen Tage die Flüssigkeit noch stark nach Schwefelwasserstoff roch, so wurde sie weiter verarbeitet; wenn aber dieses nicht der Fall war, so wurde die Behandlung mit Schwefelwasserstoff wiederholt. Es entstand dabei einige Male ein gelber Niederschlag und zwar nur dann, wenn das Chlor nicht vollständig ausgetrieben worden war (ausgefallener Schwefel des Schwefelwasserstoffgases). Auf jeden Fall wurde die Flüssigkeit am anderen Morgen filtrirt und das Filter, auf dem sich das Zink, als durch Schwefelwasserstoff aus salzsaurer Lösung unfällbar, nicht befinden konnte, nicht weiter beachtet. Das Filtrat wurde mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt, wobei stets eine Dunkelfärbung der Flüssigkeit eintrat, dann Schwefelammonium zugesetzt. Es entstand dabei immer ein Niederschlag, da es in meinen Flüssigkeiten nie an Eisenverbindungen und Phosphaten der Erden und Erdalkalien fehlte. Dieser Niederschlag war besonders bei den Knochenanalysen

zuweilen so massenhaft, dass er anfangs den ganzen Kolben einnahm. Nachdem sich derselbe abgesetzt hatte, wurde Essigsäure bis zur stark sauren Reaction zugefügt, tüchtig durchgerührt und die Mischung einige Stunden lang ruhig bei Seite oder zur Beschleunigung der Reaction auf dem Wasserbade stehen gelassen. Der Niederschlag wurde dabei viel geringer und heller, indem das gefällte Schwefeleisen von der Essigsäure gelöst wird; ebenso gehen die Phosphate hierbei zum Theil in Lösung. Der bleibende Niederschlag wird auf einem Filterchen gesammelt, vollständig ausgewaschen und nach dem Austrocknen im Platintiegel geglüht. Dieses Verfahren ist zu quantitativer Bestimmung nicht zulässig, da es mit beim Glühen entstehenden Verlusten verbunden sein kann. Man thut daher gut, den Schwefelzinkniederschlag in erwärmter Salpetersäure zu lösen, im Porcellantiegel einzudampfen und erst dann zu glühen. Der Glührückstand wurde in wenig heisser, verdünnter Schwefelsäure gelöst und das Zink in dieser Lösung durch folgende Reactionen nachgewiesen:

a) Ein Theil der Lösung wird mit viel Natriumacetat versetzt: trübt sich hierbei die Flüssigkeit (Ferriphosphat), so wird abfiltrirt; Schwefelwasserstoff fällt im Filtrate weisses Zinksulfid.

b) Ferrocyankalium fällt einen weissen, in verdünnten Säuren unlöslichen Niederschlag von Ferrocyanzink. Diese Reaction ist eine sehr empfindliche; bei 0,5 mg Zink im Liter Wasser entsteht nach Mylius innerhalb 5 Minuten noch eine Trübung.

c) Kali- und Natronlauge, auch Ammoniak fällen weisses Zinkoxydhydrat, welches im Ueberschusse des Fällungsmittels sich wieder löst.

d) Kohlensaures Kali oder Natron fällen weisses basisch kohlensaures Zinkoxyd, welches bei Ueberschuss des Fällungsmittels nicht gelöst wird. Dieses Präparat giebt abfiltrirt und getrocknet beim Erhitzen seine Kohlensäure ab. Das erhaltene Zinkoxyd ist weiss und nimmt beim Erhitzen eine gelbe Farbe an, die es beim Erkalten wieder verliert.

Anstatt des sehr langdauernden und umständlichen obigen Verfahrens habe ich in einem Theil der Fälle versucht, das Zink auf kürzerem Wege auszufällen und zwar folgendermassen: die nach der Zerstörung auf nassem Wege erhaltene Flüssigkeit wurde mit essigsaurem Natron oder essigsaurem Ammoniak versetzt, wodurch alle freie Salzsäure in Chlorid übergeführt wurde und in der Flüssigkeit nur freie Essigsäure vorhanden blieb. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff wurde das Zink als Sulfid ausgefällt. Man erhielt aber dabei meist keinen ganz weissen, sondern einen mehr grauen Niederschlag, der deshalb abfiltrirt und in verdünnter Salzsäure gelöst wurde. An dieser Lösung wurden nun die übrigen Zinkreactionen ausgeführt.

2. Ueber die Ausscheidung des Zinks.

Was die Ausscheidung des Zinks anbetrifft, so habe ich darauf hin nur die Magendarmschleimhaut der intravenös vergifteten Thiere untersucht.

Versuch 1. Die Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 1 (p. 120), die 112 mg Zink als Albuminat (36 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und nur 10 Minuten nach der Injection lebte, wird, nach Abspülung des Kothes, mit einem Hornmesser abgeschabt und zerstört. Alle Zinkreactionen fielen negativ aus.

Versuch 2. Die abgeschabte Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 2 (p. 120), die 56 mg Zink als Albuminat (24 mg Zn pro Kilo) bekommen hatte und etwa 1½ Stunden nach der Injection lebte, wird der Zerstörung unterworfen. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Versuch 3. Die abgeschabte Magendarmschleimhaut der Katze des Versuches 3 (p. 120), die 28 mg Zink als Albuminat (12 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und etwa 24 Stunden nach der Injection lebte, wird zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus und waren sehr deutlich ausgesprochen.

Versuch 4. Die Katze des Versuches 4 (p. 120), die 28 mg Zink als Albuminat (10,77 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte, wurde 24 Stunden

darauf aus der Carotis entblutet und mit einer Mischung von gleichen Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 2%iger Zuckerlösung gründlich durchgespült. Die Durchspülung wurde noch intravital angefangen und zwar durch eine in die Jugularvene eingeführte Canüle, wobei die Flüssigkeit aus der Carotis austrat, und noch post mortem durch eine in die Aorta thoracica eingeführte Canüle, wobei die Flüssigkeit aus der ausgeschnittenen Vena cava inf. austrat, fortgesetzt. Die Magendarmschleimhaut wurde zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Versuch 5. Der Hund des zweiten Blutdruckversuches (p. 136), der 183 mg Zink in Form des Doppelsalzes (22 mg Zn pro Kilo) intravenös bekommen hatte und etwa 3½ Stunden nach der Injection lebte, wurde entblutet und durchgespült. Die Magendarmschleimhaut wurde zerstört. Alle Zinkreactionen fielen positiv aus.

Ich glaube auf Grund dieser Versuche annehmen zu dürfen, dass das Zink bei intravenöser Injection sowohl in Form des Albuminats als auch des Doppelsalzes durch die Magendarmschleimhaut ausgeschieden wird, wofern das Thier nicht schon wenige Minuten nach der Vergiftung stirbt. Das gefundene Zink kann nicht auf den Blutgehalt der Schleimhaut bezogen werden, da es auch nach dem vollständigen Auswaschen des Blutes noch ebenso deutlich nachweisbar ist. Es verhält sich also in dieser Hinsicht das Zink dem Blei, Quecksilber, Eisen, Kupfer, Wismuth, Mangan, Wolfram analog. Auf diese Ausscheidung des Metalles durch die Magendarmschleimhaut sind wohl die gefundenen, zwar nicht hochgradigen, aber doch meist ausgesprochenen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Intestinaltractus zurückzuführen. Ob die Ausscheidung nur durch die Magen- oder nur durch die Darmschleimhaut stattfindet, kann ich nicht genau aussagen; da aber beide pathologisch-anatomische Veränderungen zeigten, und da die im Magen sogar stärker ausgesprochen waren, so glaube ich wohl zum Schlusse berechtigt zu sein, dass die Schleimhaut beider Organe sich an der Ausscheidung betheiligt. Diese Annahme findet auch eine Bestätigung in den Versuchen von Mazkewitz([21]), der nach subcutaner Injection von Zinkacetat den Magen und Darm gesondert untersucht und in beiden Zink gefunden hat.

Was die übrigen Ausscheidungswege des Zinks anbetrifft, so habe ich dieselben nicht untersucht, und kann in dieser Hinsicht nur auf das im literarischen Theile Besprochene, und hauptsächlich auf die dort angeführte Tabelle von Mazkewitz verweisen.

3. Ueber die Resorption und Ablagerung des Zinks im Organismus.

Zur Entscheidung der Frage nach der Ablagerung des Zinks in den Organen habe ich die Knochen und Muskeln der Kaninchen der Versuche 8 und 9 und Leber, Muskeln und Knochen aller mit Zinkhämol gefütterten Thiere der Zerstörung unterworfen und auf Zink untersucht. Die Kaninchen wurden weder entblutet noch durchgespült, alle mit Zinkhämol gefütterten Thiere dagegen entblutet und gründlich durchgespült, bis die aus der Vena cava inf. austretende Flüssigkeit keine Spur von Blutfärbung mehr zeigte. Die fein zerhackten Knochen wurden ausserdem noch mit destillirtem Wasser über Nacht stehen gelassen, damit noch die letzten Blutspuren ihnen entzogen würden.

Versuch 1. Kaninchen des Versuches 8 (p. 122). Eingegeben wurden im Laufe von 14 Tagen per os 1,534 g Zn in Form des Doppelsalzes (990 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln der hinteren Extremitäten.
2. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 2. Kaninchen des Versuches 9 (p. 123). Eingegeben wurden im Laufe von 16 Tagen per os 1,512 g Zn in Form des Albuminats (1008 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln der hinteren Extremitäten.
2. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 3. Der mit Zinkhämol gefütterte Hund (p. 124) bekam im Laufe von 4 Monaten 0,862 g Zn (172 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Leber in toto.
2. Muskeln der hinteren Extremitäten.
3. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In der Leber Zn = 0.
2. In den Muskeln Zn = 0.
3. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 4. Die mit Zinkhämol gefütterte Katze (p. 125) bekam im Laufe von 5 Monaten 1,155 g Zn (577 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Leber in toto.
2. Muskeln der hinteren Extremitäten.
3. Knochen der hinteren Extremitäten.

Gefunden: 1. In der Leber Zn = 0.
2. In den Muskeln Zn = 0.
3. In den Knochen Zn nur in qualitativ nachweisbaren Spuren vorhanden.

Versuch 5. Die zweite mit Zinkhämol gefütterte Katze (p. 125) bekam im Laufe von 6 Wochen 0,400 g Zn (222 mg Zn pro Kilo).

Analysirt: 1. Muskeln aller Extremitäten.
2. Knochen aller Extremitäten.

Gefunden: 1. In den Muskeln Zn = 0.
2. In den Knochen Zn = 0.

Es lagert sich also das Zink, welches in allen von mir benutzten Formen von der Magendarmschleimhaut resorbirt zu werden scheint, nur in den Knochen ab, und auch hier in so kleinen Quantitäten, dass eine quantitative Analyse selbst aller Knochen nur milligrammatische Mengen ergeben dürfte. Ueber die Ablagerung des Zinks in den Organen liegt uns eine Arbeit von Mazkewitz([21]) vor. Vergleichen wir seine Resultate (siehe Tabelle p. 110) mit den von mir erhaltenen, so ist der Unterschied derselben ein colossaler. Er fand in den Knochen 35 % der eingeführten Zinkmenge wieder, ich dagegen nur Spuren; er fand in den Muskeln über 61 % des Metalles wieder, ich dagegen gar nichts. Es fragt sich nun, wie dieser Unterschied zu erklären ist?

Die erste Möglichkeit wäre die, dass meine Zinkpräparate vom Magendarmcanal aus fast unresorbirt blieben. Diese Möglichkeit muss ich aber, wenigstens für das Doppelsalz und das Albuminat, unbedingt in Abrede stellen: die Thatsache nämlich, dass einige meiner Ver-

suchsthiere nach stomachaler Application dieser Präparate nach einiger Zeit zu Grunde gingen (Versuche 7, 11, 12), ohne dass bei ihnen irgend welche pathologisch-anatomische Veränderung der Magendarmschleimhaut zu constatiren war, die ein directes Uebertreten der Zinkpräparate ins Blut zugelassen hätte, spricht gerade dafür, dass die Präparate resorbirt wurden. Es verhält sich vielleicht das Zink auch in dieser Hinsicht dem Kupfer analog. Es haben nämlich Lehmann[78] und Tschirch[87] die Kupferresorption vom Magendarmcanal aus bei vollkommen intacter Schleimhaut desselben an mehreren Versuchsthieren nachgewiesen. Was das Zinkhämol anbetrifft, so kann nach den Anselmschen Versuchen[79] über die Resorbirbarkeit des Hämolcomplexes desselben wohl kein Zweifel mehr bestehen; aber auch vom Zinkcomplexe glaube ich dasselbe annehmen zu können, da ja auch hierbei in den Knochen Ablagerung nachgewiesen werden konnte.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, dass die Zinkpräparate von der Magendarmschleimhaut wohl resorbirt worden waren, aber durch dieselbe und auf anderen von mir nicht untersuchten Wegen wieder ausgeschieden wurden. Selbstverständlich ist diese Resorbirbarkeit vom Magendarmcanal aus keine so grosse, wie vom subcutanen Zellgewebe aus, in welches Mazkewitz[21] sein Zinkacetat injicirte. Ferner fand bei jenem Forscher weder eine Entblutung noch eine Durchspülung der Thiere statt, so dass die Gesammtmenge des im Blute vorhandenen Metalles mit in die Analyse kam, während bei mir alles Blut sorgfältig entfernt worden war.

VI. Schlussbetrachtungen.

Auf Grund der von früheren Untersuchern gemachten Erfahrungen und meiner eigenen Beobachtungen über die Wirkung der Zinksalze auf den thierischen Organismus muss ich vor Allem aussagen, dass das Zink im pharmakologischen Systeme neben das Kupfer zu stellen ist und wie dieses zu den relativ wenig giftigen Metallen gehört. So ist es z. B. für Kaninchen bei subcutaner Application, wie uns ein Blick auf die von Bernstein-Kohan[80] zusammengestellten Tabellen lehrt, weniger giftig als das Antimon, Cadmium, Platin, Thallium, Zinn und andere.

Bei der Application per os wird das Zink in geringen Dosen längere Zeit gut vertragen, worin es im Kupfer sein nächstes Analogon findet, von welchem nach Lehmann[78] 50—100 mg täglich im Laufe von 2—6 Monaten ohne jede merkliche Gesundheitsstörung von den Thieren vertragen wurden. Auch Tschirch[87] stimmt dieser Ansicht von der Unschädlichkeit kleiner Dosen bei. In grossen Dosen, innerlich gegeben, bewirkt das Zink wie das Kupfer und viele andere Schwermetalle Erbrechen, Durchfall und mehr oder weniger ausgesprochene irritative Veränderung der Magendarmschleimhaut. Bei Einspritzung ins Blut ist es wie das Kupfer und im Gegensatz zu Chrom, Eisen, Nickel, Kobalt etc. ein Herzgift.

Nachdem ich dieses vorausgeschickt habe, wird der Leser im Stande sein, sich über das Nachstehende selbst ein Urtheil zu bilden. Bei mehreren Kaufleuten in Elberfeld[88] wurden 1892 getrocknete Apfelschnitte beschlagnahmt, in denen die Chemiker Will und Kaysser 0,33—2,50% Zink in Form von Salzen hatten nachweisen können. Der zugezogene medicinische Sachverständige hatte erklärt, dass der Genuss dieser Schnitte im höchsten Grade gesundheitsgefährlich sei. Der Staatsanwalt beantragte hierauf gegen jeden der Angeklagten 50 Mark Geldstrafe, und die Kaufleute wurden nur deshalb nicht zur Zahlung dieser Strafe verurtheilt, weil die Kenntniss der Schädlichkeit solcher Schnitte den Angeklagten nicht nachgewiesen werden konnte. Prof. Kobert und ich stimmen der Ansicht des Staatsanwaltes durchaus bei, obgleich auf Grund meiner Versuche sich vermuthen lässt, dass vom Genuss eines aus solchen Apfelschnitten gekochten Compottes wohl kaum erhebliche Störungen der Gesundheit erwachsen dürften. Ganz denselben Standpunkt nehmen wir auch hinsichtlich des Kupfers ein: auch hier soll das Gesetz die in Nahrungsmitteln zulässige Menge möglichst beschränken und der von Tschirch[87] kürzlich angegriffene Satz Prof. Kobert's, dass gekupfertes Saatgetreide dem zu vermahlenden nicht zugesetzt werden darf, ist aufrecht zu erhalten, selbst wenn man davon ganz absieht, dass dadurch wirklich eine Vergiftung schon vorgekommen ist, während Tschirch glaubt, dass diese Vermischung nirgends geschieht, nichts schadet und daher auch nicht verboten zu werden braucht.

Die Aehnlichkeit von Kupfer und Zink spricht sich auch darin aus, dass das Erbrechen, welches beide bei localer Application auf die Magenschleimhaut bedingen, bei beiden auch nach Injection nicht ätzend wirkender Doppelsalze in mässigen Dosen ins Blut zustande kommt und zwar beim Zink ausnahmslos, beim Kupfer dagegen nur bisweilen. Nach intravenöser Injection grosser Dosen von Zinksalzen fehlt das Erbrechen nur deshalb, weil gleich partielle Lähmung und zwar wohl der betreffenden Muskeln, vielleicht auch der nervösen Centren eintritt. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir das Erbrechen nach intravenöser Einverleibung von Zink auf Ausscheidung des Metalles durch die Magenschleimhaut beziehen. Das Gleiche lässt sich z. B. für das Nickel beweisen, welches nach subcutaner oder intravenöser Injection regelmässig Erbrechen verursacht.

Was die Resorbirbarkeit der Metalle in Form nicht ätzender Doppelsalze vom Darmcanal aus anlangt, so müssen wir fast unresorbirbare, schwer resorbirbare und leicht resorbirbare unterscheiden. Zu den fast unresorbirbaren rechnet Prof. Kobert das Eisen und Mangan, zu den schwer resorbirbaren das Aluminium, Beryllium, Gold, Platin, Nickel, Kobalt, Wolfram, Molybdän, Wismuth und Kupfer. Nach meinen Untersuchungen werden wir auch das Zink hierher setzen müssen. Als leicht resorbirbar bezeichnet Kobert das Blei, Cadmium, Quecksilber, Thallium und Zinn. Bei den hier nicht angeführten Metallen dürfte die Frage noch nicht ganz entschieden sein.

In der Frage, ob das Zink zu den organodecursorischen oder organodepositorischen Metallen zu zählen ist, muss ich mich eher für das erstere entscheiden und möchte auf ein für das Alumi-

nium in der letzten Zeit constatirtes analoges Verhalten hinweisen. Wir finden nämlich in den vom preussischen Kriegsministerium herausgegebenen Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens([82]) die von Plagge und Lebbin stammende Mittheilung, dass bei 11 Thieren nach dreimonatlicher Fütterung mit einem Aluminiumdoppelsalze nur in zwei Fällen das Metall in den Knochen und auch hier nur in Spuren (2—4 mg) nachgewiesen werden konnte. Dass es auch organodepositorische Elemente giebt und zwar gerade solche, die sich in den Knochen festsetzen, haben Bernstein-Kohan für das Wolfram sowie Tappeiner und Brandl für das Fluor bewiesen: Bernstein-Kohan fand, dass bei chronischer Vergiftung das Wolfram bis 2,5 % der Trockensubstanz der Knochen ausmachen kann; Tappeiner und Brandl fanden vom Fluornatrium bei chronischer Darreichung die absolute Menge von 59,94 g in Form von Flussspat im Knochensystem wieder.

Wollte man das Zink pharmakologisch nach seiner Stellung im Mendelejew'schen periodischen Systeme classificiren, so müsste es zwischen Magnesium und Cadmium gesetzt werden, wohin es aber seinen Wirkungen nach keineswegs gehört. Weiter müsste es, da sein Atomgewicht 65 ist, stärker wirken als Kupfer, dessen Atomgewicht 63 ist; auch diese Voraussetzung trifft nicht zu.

Was die therapeutische Verwendung der Zinkpräparate anlangt, so beruht sie auf einer mehrtausendjährigen Erfahrung und dürfte daher nicht ganz irrationell sein. Zunächst beruht die bei Schleimhautcatarrhen und kleinen Wunden der äusseren Haut so viel benutzte adstringirende und wundheilende Wirkung auf der Bildung relativ schwer löslicher Zinkalbuminate und muss als sehr rationell bezeichnet werden. Die zweite Indication als Brechmittel ist ebenfalls eine ganz richtige und hat nur deshalb keine grosse Bedeutung, weil die Kupfersalze bei gleicher Ungefährlichkeit noch stärker brechenerregend wirken. Die dritte Indication lässt das Zink innerlich in Form möglichst wenig ätzender Präparate als Beruhigungsmittel des Centralnervensystems bei Reizzuständen des Gehirns und Rückenmarks verwenden. Ihre Berechtigung lässt sich aus Versuchen an normalen Thieren nicht mit Sicherheit feststellen; nur so viel kann ich behaupten, dass meine Versuche nicht gegen die Möglichkeit einer centralen sedativen Wirkung sprechen: meine Thiere zeigten stets depressive Symptome, nur war ich nicht im Stande zu bestimmen, wie weit diese in Parese der Muskeln und wie weit sie in Herabsetzung der Erregbarkeit des Gehirns und Rückenmarks ihren Grund hatten. Die Entscheidung kann hier nur der kritisch beobachtende Kliniker auf Grundlage der Beobachtung an sehr vielen Kranken vielleicht geben. Harnack stellt für das Kupfer eine centrale Wirkung völlig in Abrede; ich möchte jedenfalls für das Zink die Möglichkeit einer solchen nicht bestreiten.

Zum Schluss sei es mir noch verstattet, die Benutzung des Zinks als Antisepticum, welche ich nicht geprüft habe, hier zu erwähnen. Vor vielen Jahren hat Charles R. C. Tichborne([90]) das Zinksulfit (Zincum sulfurosum) als Antisepticum zu äusserlicher Verwendung eingeführt und zusammen mit F. Heuston damit imprägnirte Verbandmaterialien hergestellt. Später hat er das Mittel auf Grund bacteriologischer Versuche auch zu innerlicher Verwendung bei Cholera und

Typhus empfohlen. In Europa scheint man der Prüfung dieser Angaben bisher nicht näher getreten zu sein, dagegen hat Joseph Lister[91] auf Grund vieljähriger Versuche als bestes Antisepticum für Verbandzwecke soeben das Doppelcyanid des Quecksilbers und Zinks (Hydrargyrum cyanatum cum Zinco cyanato) proclamirt, dem nach Dunstan[92] die Formel $4\,Zn\,Cy_2\,.\,Hg\,Cy_2$ zukommt. Es ist in Körperflüssigkeiten viel schwerer löslich als Sublimat und Quecksilbercyanid, beschränkt daher die Wirkung beider Metalle auf die Wunde und lässt Allgemeinvergiftungen so gut wie gar nicht zustande kommen. Gleichzeitig macht sich die specifisch wundheilende Wirkung des Zinks dabei in vortheilhaftester Weise geltend. Die Pharmakologie kann gegen diese Combination von Quecksilber mit Zink nichts einwenden.

VII. Literaturverzeichniss.

1. H. Joachim, Papyrus Ebers, Das älteste Buch über Heilkunde. Berlin 1890. Deutsche Uebersetzung p. 89, 90, 94, 138 u. 173.
2. E. v. Bibra, Die Bronzen und Kupferlegirungen der alten und ältesten Völker. Erlangen 1869, p. 17 u. 157.
3. T. A. Wise, Commentary of the Hindu System of Medicine. Calcutta 1845, p. 108 u. 122.
4. E. v. Meyer, Geschichte der Chemie von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart. Leipzig 1889, p. 14 u. 118.
5. K. B. Hofmann, Die Getränke der Griechen und Römer vom hygienischen Standpunkte. Archiv für Geschichte der Medicin, **6**. Jahrg. 1883, p. 27.
6. Ped. Dioscoridis Anazarb. de materia medica libri quinque, ed. Curt. Sprengel, vol. **1—2**. Lipsiae 1829.
7. Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus, verdeutscht und mit Anmerkungen versehen von Prof. G. C. Wittstein, in 6 Bänden. Bd. **6**, Buch 34, Kap. 22, 23, 33, 34. Leipzig 1881.
8. Scribonii Largi Compositiones; das vom pharmakologischen Standpunkte aus Wesentlichste daraus, von Felix Rinne. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 (aus dem pharmakologischen Institute).
9. A. Cornelii Celsi, De medicina libri octo. Lipsiae 1859. Libr. **5**, Kap. VII, XIII.
10. Alexander von Tralles, übersetzt und mit Commentar versehen von Th. Puschmann. 2 Bde. Wien 1878—1879. Bd. **1**, Buch **2**, p. 8—64, Buch **3**, p. 88, Buch **5**, p. 182, Buch **9**, p. 422, Buch **12**, p. 556.
11. The Seven Books of Paulus Aegineta. By Francis Adams. London 1847. Vol. **3**, p. 308 u. 352.
12. Ibn-Beithar, Grosse Zusammenstellung der einfachen Heil- und Nahrungsmittel. Aus dem Arabischen übersetzt von J. v. Sontheimer. 2 Bde. Stuttgart 1842. Bd. **1**, p. 217. Vergl. auch Lucien Leclerc, Traité des simples par Ibn El-Beithar, enthalten in Notices et Extraits des manuscrits de la Bibliothéque nationale. Paris 1877. Tome **23**, p. 322.
13. Prof. Dr. R. Kobert, Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der Kaiserlichen Universität Dorpat. Halle a. S. 1893. Bd. **3**, p. 174, 214, 316, 320.
14. H. Köhler, Handb. der phys. Ther. und Materia med. Göttingen 1876, p. 913.
15. Mendelejeff, Grundlagen der Chemie. Petersburg 1892, p. 708.
16. Joh. Martin Honigberger, Früchte aus dem Morgenlande. Wien 1851, p. 568.
17. Braun, Chem.-pharm. Centralblatt 1854, **25**. Jahrg., p. 173.
18. Aug. Garcke, Flora von Deutschland, 15. Aufl. 1885.
19. Lechatier und Bellamy, Journal de Pharm. et de Chimie, 4. sér., t. **25**, p. 506; Ref. Pharm. Jahresber. 1877, p. 527.

20. Raoult und Breton, Bullet. génér. de Therap., **46.** année, 1877, t. **93**, livr. 2, p. 88; Ref. im Pharm. Jahresber. 1877, p. 529.
21. Bronislaw Mazkewitz, Ueber die quantitative Bestimmung des Zinkoxyds in thierischen Leichen bei der subcutanen Injection von essigsaurem Zink. Inaug.-Diss. Petersburg 1878. (Russisch.)
22. H. Fleck, Wägbare Mengen von Kupfer und Zink in Leichentheilen, Ref. im Pharm. Jahresber. 1883—1884, p. 1071.
23. L. Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. Breslau und Leipzig 1871—1878. **1**, p. 91 u. 98; **2**, p. 165; **3**, p. 82, 83 u. 182.
24. Orfila, Allgemeine Toxikologie, 1818, t. **2**, p. 22 u. a.
25. Husemann, Handbuch der Toxikologie, 1862, p. 927 u. a.
26. Dierbach, Materia medica, **1**, p. 520; **3**, p. 463.
27. Bouchardat und Fonssagrives, Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. **126**, 1865, p. 143.
28. Ziurek, Ref. Ibidem, p. 264.
29. Boardman, Ref. in Pharm. Jahresber. 1874, p. 432.
30. Jaillard, Ref. Ibidem 1875, p. 267.
31. Fleck, Ref. Ibidem 1878, p. 579.
32. Heaton, Ref. Ibidem 1883—1884, p. 1040.
33. Knop, Ref. Ibidem 1883—1884, p. 563.
34. Deros, Ref. Ibidem 1889, p. 494.
35. Snyders, Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1878, **1**, p. 114.
36. Fokker, Ref. Ibidem 1883, **1**, p. 588.
37. Michaelis, Die physiologischen Wirkungen des Zinkoxyds. Arch. f. physiol. Heilkunde, **10.** Jahrg. 1851, p. 109—132.
38. Heller, Untersuchungen des Harns u. s. w. nach dem Gebrauche der Flores Zinci. Arch. f. phys. u. path. Chemie, **4.** Jahrg., 1847, p. 233 u. a.
39. Schlossberger, Zur Erläuterung der Wirkungen des Zinkoxyds. Arch. f. phys. Heilkunde, **7.** Jahrg., 1848, p. 589—596.
40. K. Wibmer, Die Wirkungen der Arzneimittel und Gifte im gesunden thierischen Körper, Bd. **5**, 1842, p. 469.
41. J. Barbier, Traité élem. de mat. méd., 3. édit., vol. **3**, 1830, p. 622.
42. Herpin, Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. **89**, 1856, p. 28.
43. Home siehe sub Nr. 14, p. 927.
44. Bresse siehe in: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel von Lewin. Berlin 1893, p. 209.
45. Bouvier, Gaz. des Hôp. 1850, Nr. 58, p. 232.
46. Landhouzy und Mauméné, Ibidem Nr. 64, p. 253.
47. Bouvier, Ibidem Nr. 118, p. 469.
48. Bouchut, Ibidem Nr. 126, p. 503.
49. Popoff, Chronische Vergiftung durch Zinkoxyddämpfe. Berl. klin. Wochenschrift 1873, **10**, Nr. 5, p. 49.
50. D'Amore, Giftwirkung des Zinkoxyds bei Hunden. Sem. méd. 1892, p. 456.
51. E. Fröhner, Lehrbuch der Toxikologie für Thierärzte. Stuttgart 1890, p. 68.
52. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, 1893, p. 281—285, 304—309.
53. Lewald, Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. **98**, 1858, p. 27.
54. Rosow, Ueber die Wirkung der Zinkpräparate im Allgemeinen und speciell des Zinkalbuminats. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1862. (Russisch.)
55. Th. Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1892, p. 216.
56. Ad. Honsell, Berl. klin. Wochenschr. **3**, 1866, Nr. 18 u. 19, p. 191—194 und p. 202—204.
57. A. Helpup, Ueber die toxischen Eigenschaften des Zinks. Inaug.-Diss. Greifswald 1889.
58. Baldassare Testa, Sull'azione biologica dello zinco con application alla terapia, Il Morgagni, Sett. p. 645; Ref. in Virchow-Hirsch, Jahresber. 1881, **1**, p. 645.
59. C. Ph. Falck, Zur Kenntniss der Wirkung der in Wasser löslichen Zinksalze. Deutsche Klinik 1860, Bd. **12**, p. 435, 455, 478, 506; 1861, Bd. **13**, p. 58, 125, 250, 274.
60. Meihuizen, Archiv für die gesammte Physiologie von Dr. E. Pflüger, 1873, Bd. **7**, p. 201.
61. Fr. Mohr, Lehrbuch der chemisch-analytischen Titrirmethode 1877, p. 134.
62. Baldassare Testa, Ricerche sperimentali sull' azione biologica del bromuro di zinco, Il Morgagni, Ottobre, p. 639; Ref. Virchow-Hirsch, Jahresber. 1883, **1**, p. 407.

63. E. Harnack, Ueber die Wirkung der „Emetica“ auf die quergestreiften Muskeln. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. **3**, 1874, p. 45 u. a.
64. E. Harnack, Ueber die Wirkung des Bleies auf den thierischen Organismus. Ibidem Bd. **9**, 1878, p. 152 u. a.
65. C. Luckow, Chemiker-Zeitg. Jahrg. **16**, 1892, Nr. 48, p. 836.
66. Clifford-Allbutt, Pharm. Zeitg. 1891, Nr. 38, p. 300.
67. Kobert, Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburger med. Wochenschrift 1891, Nr. 49.
68. E. Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Starre des Herzmuskels. Pflüger's Archiv Bd. **45**, 1889, p. 462.
69. Kobert, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **22**, 1887, p. 77.
70. H. Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
71. H. Schultz, Ueber Gold und Platin. Inaug.-Diss. Dorpat 1892, p. 55.
72. Stuart, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1884, **18**, p. 151.
73. Marti, Beiträge zur Wirkung einiger Metallgifte. Inaug.-Diss. Bern 1883, p. 25.
74. Bernstein-Kohan in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat Bd. **5**, 1890, p. 42.
75. Prof. G. Dragendorff, Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften, 1888, p. 348, 481.
76. Damaskin in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, Bd. **7**, 1891, p. 40.
77. W. Autenrieth, Kurze Anleitung zur Auffindung der Gifte und stark wirkenden Arzneimittel, 1892.
78. K. B. Lehmann, Kritische und experimentelle Studien über die hygienische Bedeutung des Kupfers. Münchener med. Wochenschrift, **38.** Jahrg., 1891, Nr. 35 u. 36.
79. Anselm in: Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, Bd. **8**, 1892, p. 51.
80. J. Bernstein-Kohan, Wirkung des Wolframs. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
81. Soloweitschyk, Ueber die Wirkungen der Antimonverbindungen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **12**, 1880, p. 438.
82. Plagge und Lebbin, Ueber Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium. Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens. Berlin 1893, Heft 3.
83. J. v. Mering, Ueber die Wirkungen des Quecksilbers. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **13**, 1881, p. 97.
84. Marmé, Zeitschr. f. rat. Med. Bd. **29**, 1867, p. 113.
85. K. B. Lehmann, Die Methoden der praktischen Hygiene. Wiesbaden 1890, p. 538.
86. L. d'Amore, C. Falcone et L. Maraldi, Action toxique et altérations anatomiques produites par l'ingestion de l'oxyde de zinc. Mémoire de la soc. de biol. 1892, Nr. 34. Vergl. auch sub Nr. 50.
87. A. Tschirch, Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtlichen Chemie, Toxikologie und Hygiene. Stuttgart 1893.
88. Apotheker-Zeitung 1893, p. 62.
89. J. Brandl und H. Tappeiner, Zeitschr. f. Biologie Bd. **28**, 1893, Heft 4.
90. Tichborne, Therap. Gazette 1893, Febr., p. 109.
91. Jos. Lister, Der ärztliche Praktiker 1893, Nr. 17, p. 468.
92. Dunstan, Transact. chem. society 1892, p. 666; The Pharmac. Journ. third series, vol. **20**, Nr. 653.

Die Einwirkung der Zinksalze auf Blut ist in vorstehender Arbeit nur hinsichtlich der different wirkenden besprochen; über die Wirkung des metallischen Zinks und der ätzenden resp. adstringirenden Salze auf Blut handelt das Nachstehende.

V.

Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff.

Von

Emil Grahe aus Kasan.

I. Uebersicht der Literatur.

In einigen Vorträgen, welche Prof. Kobert[1]) seiner Zeit verschiedenen Orts gehalten hat, sprach er über ein neues von ihm entdecktes Hämoglobinderivat, welches er in seinem ersten diesbezüglichen Vortrage wegen seiner Aehnlichkeit mit dem durch Einwirkung von absolutem Alkohol entstehenden Umwandlungsproducte des Hämoglobins (Hb) in Anlehnung an Nencki's[2]) Nomenklatur mit dem Namen eines Parhämoglobin (Par-Hb) und in seinen beiden anderen Vorträgen genauer als Zinkparhämoglobin (Zn-Par-Hb) bezeichnet hat. Dieser Körper entsteht nach den Ausführungen des genannten Autors durch Einwirkung von pulverisirtem Zink und noch besser durch Einwirkung von Zinkstaub aufs Blut, welches zweckmässigerweise mit Wasser zu verdünnen ist, indem beide mit einander bei neutraler Reaction des Blutes energisch geschüttelt werden. Dabei entsteht ein, je nach der Menge des dazu verwendeten Zinkstaubes, mehr oder weniger saftigbraun bis chocolade- oder sepiaartig gefärbter, voluminöser, nach dem Schütteln mit Schaum durchsetzter Niederschlag, welcher sich, auf ein Filter ge-

[1]) I. Vortrag: „Ueber ein neues Parhämoglobin". Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft Jahrg. 1891. — II. Vortrag: „Ueber den Nachweis von Fermenten und Giften im Blute", gehalten in der Section für Pharmacie und Pharmakognosie der 64. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte zu Halle a. S. im September 1891, abgedruckt in den Verhandlungen dieser Versammlung p. 177. — III. Vortrag: „Ueber resorbirbare Eisenpräparate", gehalten in der wissenschaftlichen Sitzung der medicinischen Facultät zu Dorpat am 15. November 1891. Separatabdruck aus der St. Petersburger med. Wochenschr. Nr. 49, 1891.

[2]) M. Nencki, „Ueber das Parhämoglobin". Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. **20**, 1886, p. 337.

bracht, leicht sammeln, waschen, trocknen und zu einem eleganten Pulver verreiben lässt und beim richtigen Arbeiten ein farbloses, wasserklares Filtrat liefert.

Der Gedankengang, der den genannten Autor zur Entdeckung dieses Körpers geführt hat, sei hier in Kürze wiedergegeben.

Durch die Arbeiten von E. Stadelmann und Gorodecki[1]), denen zufolge im Blute frei werdendes oder im freien Zustande injicirtes Oxyhämoglobin (O^2-Hb) von der Leber „aufgefangen" und zu einem sehr geringen Theile, höchstens zu 1,9 % in Gallenfarbstoff umgewandelt wird, war bei Prof. Kobert eine Frage, deren Beantwortung wohl von vornherein einer eigenen Untersuchung für werth erscheinen konnte, aufgestiegen, nämlich: was denn aus den übrigen eingespritzten 98,1 % Hb werde. Beim Suchen nach diesen 98,1 % hielt sich Kobert zunächst an die Angaben von A. Schmidt[2]), wonach beim Schütteln von sowohl intacten, glykogenhaltigen, lebendigen als auch von sehr fein zerriebenen Leberzellen mit Hämoglobinlösung das Hämoglobin aus der Lösung verschwindet, um noch eine Zeit lang in den Zellen „als solches spectroskopisch nachweisbar" zu bleiben, ehe es für immer verschwindet, d. h. nach A. Schmidt in Gallenfarbstoff umgewandelt wird. Diese Fähigkeit, das Hämoglobin unlöslich zu machen, wurde von Kobert durch analoge Versuche auch für das Zellprotoplasma sowohl der frischen als auch der mehrere Wochen alten Milz constatirt und chemisch als ein Reductionsvorgang gedeutet. In der That wird eine Lösung von indigoschwefelsaurem Natrium zu demselben Zellenbrei zugesetzt, bis zur Farblosigkeit reducirt. Dieses dürfte mit den Beobachtungen Ehrlich's[3]), dass gewisse blaue Farbstoffe, Alizarinblau und Indophenolblau, von den Geweben des lebenden Thieres entfärbt und bei Luftzutritt wieder blau werden, und mit den Versuchen von C. Ludwig[4]) und A. Schmidt[5]), dass in dem Blute erstickter Thiere — also bei Mangel an Sauerstoff — eine Anhäufung von reducirenden, leicht oxydablen Substanzen stattfindet, vollkommen übereinstimmen.

Den vermutheten Reductionsvorgang beim Schütteln von Milz- und Leberzellen mit Hämoglobinlösung hat Kobert durch Schütteln von feinstem Zinkstaub mit Blut und Hämoglobinlösungen nachzuahmen gesucht, wobei er zu der interessanten Wahrnehmung gelangte, dass man „mit Hülfe dieses Mittels im Stande ist, nicht nur Lösungen von krystallisirtem Hämoglobin, sondern auch von Blutkörperchen sowie von frischem oder wochenaltem Blute (bei neutraler Reaction) bis zur Wasserklarheit zu entfärben und das gesammte Hämoglobin in Form eines sehr feinen, aber natürlich zinkhaltigen, braunen Pulvers niederzuschlagen".

---

[1]) E. Stadelmann und Gorodecki, „Ueber die Folgen subcutaner und ntraperitonealer Hb-Injectionen." Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **27**, 1890, p. 104.

[2]) Al. Schmidt, „Ein Beitrag zur Physiologie der Leber". Biol. Centralbl. Jahrg. **10**, 1890, Nr. 19—20.

[3]) Citirt nach O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie 1891, p. 4.

[4]) D. A. Mosso, „Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand". Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig von C. Ludwig, **9.** Jahrg., 1874.

[5]) Al. Schmidt, „Athmung innerhalb des Blutes". Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig von C. Ludwig, **2.** Jahrg., 1869, p. 99.

Die hauptsächlichsten Eigenschaften dieses neuen Körpers, die seine Natur, seine Aehnlichkeit mit den schon bekannten Modificationen des Hämoglobins sowie seine wichtigsten Unterscheidungsmerkmale documentiren, sind im Folgenden zusammengefasst.

1. Aehnlichkeit des Zn-Par-Hb mit Met-Hb nach Kobert.

a) Beide Substanzen sind im Gegensatz zum Hb nicht roth, sondern chocolade- oder sepiafarbig.

b) Beide können durch reducirende Substanzen aus Hämoglobin gebildet werden.

c) Wie das Met-Hb, so wird auch das Par-Hb durch organische und anorganische Basen, sowie in Contact mit faulendem Harnstoff in eine schöne rothe Lösung zurückverwandelt, welche ein Hb- oder O^2-Hb-Spectrum zeigt.

d) Wie das Met-Hb, so wird das Par-Hb beim Schütteln mit Ferrum hydrogenio reductum in eine schöne rothe Lösung mit O^2-Hb-Spectrum verwandelt.

e) Wie das Met-Hämoglobin, so wird auch das Par-Hämoglobin in Contact mit faulendem Protoplasma (Milzzellen etc.) in Hb oder in eine dem Hb ungemein ähnliche Substanz verwandelt.

2. Aehnlichkeit des Zn-Par-Hb mit O^2-Hb nach Kobert.

a) Beide haben genau dasselbe Spectrum.

b) Beide lösen sich gleich gut und ohne irgendwie verändert zu werden in verdünnten Lösungen von Ammoniak.

3. Einige Unterschiede zwischen Zn-Par-Hb und Met-Hb nach Kobert.

a) Met-Hb ist in Wasser und in Lösungen von Kochsalz, Glaubersalz, Magnesiumsulfat ungefähr ebenso löslich wie Hb und O^2-Hb; Zn-Par-Hb ist in den genannten Lösungsmitteln vollkommen unlöslich.

b) Met-Hb wird durch mit Terpentinöl geschütteltes Wasser, d. h. durch ein wie activer Sauerstoff wirkendes Agens als graubraune Masse aus seinen Lösungen ausgefällt, während Zn-Par-Hb durch dieses Reagens mit prachtvoll rother Farbe, die, wenn man neutralisirt, sich lange hält, gelöst wird. Diese Reaction scheint anzudeuten, dass das Zn-Par-Hb ein Reductionsproduct des Blutfarbstoffes ist, denn sonst könnte es nicht durch ein oxydirendes Agens wieder zu O^2-Hb werden.

4. Unterschiede zwischen O^2-Hb und Zn-Par-Hb nach Kobert.

a) O^2-Hb und Hb sind in Wasser, sowie in stark verdünntem Alkohol löslich; Zn-Par-Hb ist in diesen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich.

b) O^2-Hb resp. Hb verändern sich beim Trocknen mit der Zeit, Zn-Par-Hb nicht oder wenigstens nicht so leicht.

c) Wasserstoffsuperoxyd scheint vom Zn-Par-Hb in Wasser und in activem Sauerstoff zersetzt zu werden, während O^2-Hb sich bekanntlich, falls es ganz rein ist, total anders verhält, d. h. ohne Entwickelung von O^2- zu Met-Hb umgewandelt und dann entfärbt wird.

5. Weitere Eigenschaften des Zn-Par-Hb nach Kobert.

Das Zn-Par-Hb wird von sehr verdünnten Säuren wie Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Oxal-, Malon-, Ameisen-, Essig-, Wein-, Citronensäure etc. etc. augenblicklich gelöst und dann langsam zersetzt. Mit Salpetersäure zersetzt es sich

augenblicklich zu einer grauen, in Wasser unlöslichen Substanz. Die frischen Lösungen der Substanz in den übrigen Säuren zeigen nach einiger Zeit z. Th. das Met-Hb-Spectrum, z. Th. zeigen sie überhaupt keine auswählende Absorption mehr. Desgleichen wird das Zn-Par-Hb von verdünnten freien Basen, wie NaOH, KOK, Ammoniak, Aetzbaryt, Piperazidin, Neurin, sowie von kohlensauren und carbaminsauren Alkalien und allen organischen Salzen des Ammons bei gehöriger Verdünnung unzersetzt mit schön rother Farbe gelöst und zeigt in allen angeführten frischen Lösungen ein O^2-Hb-Spectrum, während die Neutralsalze der fixen Alkalien und der alkalischen Erden nicht das geringste Lösungsvermögen für Zn-Par-Hb besitzen; letztere begünstigen sogar die Fällung des Zn-Par-Hb aus seinen Lösungen. Die concentrirten Lösungen der oben angeführten freien Basen NaOH etc. lösen es unter Zersetzung auf.

Werden die Lösungen des Zn-Par-Hb in gerade hinreichenden Mengen von kohlensauren und carbaminsauren Alkalien sehr stark mit Wasser verdünnt, oder wird die Alkalescenz dieser Lösungsmittel mit Säure (HCl) bis zu neutraler oder fast neutraler Reaction abgestumpft, so fällt das Zn-Par-Hb unverändert aus derselben wieder als brauner, flockiger, voluminöser Niederschlag heraus und repräsentirt jetzt in dieser Form, falls die genannten Lösungen vorher filtrirt wurden, ein relativ reineres Präparat, da das dem rohen Zn-Niederschlage trotz alles Schlämmens noch stets in grosser Menge mechanisch anhaftende Zink, nur zum geringsten Theil von den kohlensauren Alkalien und Salzen des Ammons mitgelöst werde und somit nur spurweise mit ins Filtrat übergehe. — Ob sich ein vollständig zinkfreies Par-Hb nach der in Rede stehenden Methode überhaupt darstellen lässt, wagte Kobert damals noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden; er stellte die Existenz eines solchen sogar mit Recht in Zweifel, und zwar in Anbetracht des Umstandes, dass selbst ein „Zusatz von Schwefelammonium zur Lösung des Zn-Par-Hb in kohlensaures Ammon das Metall nicht vollständig zu entfernen schien". Aus diesem Grunde, als auch auf Grund der Resultate, die ich bei meinen chemischen Untersuchungen an diesem Körper mittlerweile gewonnen hatte, und in Erwägung schliesslich dessen, dass das Hb physiologisch allgemein als eine schwache Säure betrachtet wird, fasst Kobert den neuen von ihm entdeckten Körper entweder als **hämoglobinsaures Zink**, d. h. als ein Salz des bekanntlich Säurecharakter tragenden O^2Hb, oder als eine durch sehr gelinde Reduction erzielte Modification des Hämoglobins, d. h. als **Zink-Par-Hämoglobin** (Zn-Par-Hb) auf. Da er auch aus sauerstofffreiem Blute die genannte Verbindung erhielt, so glaubt er, dass die zweite Auffassung die richtigere ist.

Durch Kochen wird das Zn-Par-Hb, gleichgültig, ob es gelöst ist oder nicht, wie Hb, O^2-Hb und Met-Hb in Hämatin umgewandelt.

Das Zn-Par-Hb lässt sich, wie die diesbezüglichen Versuche von Kobert, die ich durchaus bestätigen kann, aus dem Blute der verschiedensten Mammalien, wie Mensch, Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Hund, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Ente, Henne, Eichhörnchen, aus dem des Frosches, sowie auch aus dem der rothblütigen Schnecken, bei welchen das Hämoglobin nicht an Blutkörperchen gebunden ist, sowie endlich auch aus reinem, in Wasser gelöstem Hämoglobin vom Pferd und Hund darstellen. Schliesslich wird in den genannten Vorträgen auch noch der Umstand hervorgehoben, dass bei dieser Methode der Blutfarbstofffällung aus dem Blute es hauptsächlich nur der Blutfarbstoff als solcher allein ist, der von Zinkstaub gefällt werde, falls man die Reaction der Mischung nicht etwa sauer macht, wodurch natürlich eine Fällung auch des Serumeiweiss bedingt wird.

6. Verwendbarkeit der Zn-Par-Hb-Fällung nach Kobert.

Die angestellten Untersuchungen beziehen sich

a) auf die naheliegende Verwendbarkeit dieser Hämoglobinfällungsmethode zu toxikologisch-forensischen Zwecken. Bei diesen Untersuchungen hat es sich in der That herausgestellt, dass vermittels des Zn-Staubes von allen denjenigen Stoffen, von denen nicht von vornherein eine chemische Bindung mit Hämoglobin gemuthmasst werden konnte, fast keiner in irgend einer Weise verändert, noch in nennenswerther Menge mit dem Niederschlag gefällt wird. So liessen sich ganz ohne Mühe Glykoside wie Muawin und Sapotoxin, Alkaloide wie Strychnin und Atropin, Enzyme wie Pepsin und Trypsin, Amide, Bitterstoffe,

ja selbst Säuren (Essigsäure) und Alkohol im Filtrate bei gehörigem Auswaschen in fast quantitativen Mengen wieder gewinnen. Ausserdem stellte sich bei diesen Versuchen noch ein Vorzug dieser Methode heraus, nämlich, dass dabei das älteste, stinkendste Blut weniger stinkend, ja manchmal vollkommen geruchlos und das Filtrat fast bacterienfrei wird. Prof. Kobert besitzt noch jetzt Filtrate, die von gerichtlichen Sectionen des Jahres 1891 stammen und völlig klar und geruchlos geblieben sind. Auf Grund dieser ermuthigenden Ergebnisse hat Prof. Kobert in seinem Lehrbuche der Intoxicationen (Stuttgart 1893, p. 88) die Zinkfällung wenigstens für die Vorproben empfohlen. Die ganze Procedur der Untersuchung geht nämlich so schnell, dass man meist innerhalb weniger Stunden zu einem Ergebniss kommt. Ferner scheint diese Methode die einzige zu sein, nach welcher man die Toxalbumine, Toxopeptone und sonstigen giftigen Eiweissstoffe und eiweissartigen Stoffe vom Blutfarbstoff einigermassen befreien kann. Weitere Versuche nach dieser Hinsicht, die bereits im Gange sind, werden darüber mehr Licht bringen.

b) Auch für die Zwecke der physiologischen Chemie scheint die Methode brauchbar zu sein, z. B. zum Nachweis des Zuckers im Blute. Setzt man nämlich dem Gemisch noch einige Tropfen Essigsäure zu, so werden nur sehr geringe Mengen von Eiweissstoffen ins Filtrat gelassen.

c) Zu therapeutischen Zwecken hat Prof. Kobert diese Methode ebenfalls brauchbar gefunden. Ich komme auf diesen Punkt am Ende meiner Arbeit zurück.

II. Eigene Untersuchungen.

1. Darstellung der Zinkverbindung des Blutfarbstoffes mit Hülfe von Zinkstaub.

Um dem Studium der Eigenschaften des Zn-Par-Hb näher treten zu können, war es nöthig, denselben zunächst in grösserer Menge möglichst rein darzustellen. Bei diesen Darstellungsversuchen erwies sich, dass Vermeidung gewisser äusserer Umstände, die störend und zersetzend aufs Präparat einwirken können, sowie genaues und rasches Arbeiten erforderlich ist, um ein gutes und reines Präparat zu erhalten. Nach meinen Erfahrungen ist die unten folgende Darstellungsmethode die beste. Von welcher Blutart man bei der Darstellung ausgeht, ist im Grunde genommen gleichgültig, da alle Blutarten brauchbar sind. Pferde- und Katzenblut haben jedoch den Vortheil, dass sie nach dem Defibriniren beim ruhigen Stehen die rothen Blutkörperchen, auf welche es uns hier gerade ankommt, zu Boden fallen lassen, so dass das für unsere Zwecke als Fremdkörper zu betrachtende Serum sich klar darüber absetzt und leicht zu entfernen ist. Bei anderen Blutarten bedarf man, um diese Trennung hervorzurufen, entweder der Centrifuge oder der vorherigen starken Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Entfernt man das Serum gar nicht, so gelingt die Darstellung zwar auch, man muss aber die Verbindung des Zinks mit dem Blutfarbstoff viel länger auswaschen, weil man eben das gesammte Serum durch Waschen entfernen muss, was natürlich weniger bequem ist, als wenn man es durch Absetzenlassen von vornherein beseitigt hat. Nach dieser Vorbemerkung gehe ich zur eigentlichen Darstellung über.

Etwa 100 Gewichtstheile frischen, defibrinirten, so gut als möglich von Plasma und Serum befreiten Blutes irgend eines Thieres, bei

meinen Versuchen am besten des Pferdes, d. h. also 100 Gewichtstheile Blutkörperchenbrei, werden mit dem 8—10fachen Volumen kohlensäurehaltigen destillirten Wassers versetzt und an einem kühlen Orte in hohen Gefässen so lange stehen gelassen, bis sich am Boden des Gefässes ein deutlich wahrnehmbarer, gut abgegrenzter, gelblichweisser Bodensatz von Stromata der rothen Blutkörperchen gebildet hat. Diese zuerst von G. Semmer[1]) an Amphibien- und Vogelblut und nachher von A. Schmidt[2]) am Säugethierblut angewandte Methode der Gewinnung und Isolirung von Stromata der rothen Blutkörperchen hat leider in den existirenden Lehr- und Handbüchern der physiologischen Chemie, selbst bei O. Hammersten, der sich sonst in seinem Lehrbuche durchgehend der ausgesuchtesten Genauigkeit befleissigt, gar keine Berücksichtigung gefunden, trotzdem dieselbe die überall angeführte Wooldridge'sche[3]) Methode an Einfachheit und Billigkeit bei Weitem übertrifft. Darauf decantire man die über dem Bodensatz abgeschiedene, schön rothgefärbte und klare, neben anderen zurückgebliebenen Bestandtheilen des Blutes auch das Hämoglobin enthaltende Flüssigkeit vermittelst Heber ab und versetze sie mit etwa einem Drittel von der verwendeten Menge Blutes, also mit 35—40 Gewichtstheilen möglichst reinen, namentlich arsenik- und eisenfreien Zinkstaubes und schüttele jetzt kräftig so lange, bis eine Probe des mittlerweile gebildeten braunen, chocoladefarbigen Zn-Par-Hb-Niederschlages ein vollkommen farbloses Filtrat giebt. Darauf giesse man die ganze schaumdurchsetzte Masse wiederum in ein hohes Gefäss und lasse sie ruhig an einem nicht zu warmen Orte stehen. Hierbei sinkt der dem Zn-Par-Hb mechanisch beigemengte specifisch schwerere überschüssige Zinkstaub — denn 100 Theile Blut vermögen viel weniger als 25 Theile Zink chemisch zu binden — zum grössten Theile zu Boden. Hier bildet er eine schwarzgrau erscheinende Schichte, über welcher der Zn-Par-Hb-Niederschlag als sehr voluminöse, chocoladebraun gefärbte mittlere Schicht sich absetzt. Darüber setzt sich das beinahe vollkommen entfärbte klare Wasser, welches zur Verdünnung des Blutes verwandt worden war, als oberste grösste Schicht ab. Hierauf hebere man vorsichtig die mittlere Schicht heraus, was natürlich nur unter Verlust eines Theiles derselben und nicht ohne doch etwas Zinkpulver mitzureissen möglich ist. Diesen abgeheberten Zn-Par-Hb-Niederschlag kann man jetzt nach Belieben durch wiederholtes Vermengen mit Wasser und Absetzenlassen, in welchem er vollkommen unlöslich ist, waschen und von den immer noch vom Blute herstammenden Salzen und anderen löslichen Bestandtheilen zum allergrössten Theile befreien. Nach genügendem Auswaschen des Präparates bringe man den Niederschlag auf ein Filter, wo er durch Saugvorrichtungen bald so weit trocken gesogen werden kann, dass man ihn bequem als zusammenhängenden Klumpen von demselben abnehmen kann. Zum vollständigen Trocknen zerkleinert man ihn und bringt ihn im Trocken-

---

[1]) G. Semmer, „Ueber die Faserstoffbildung bei Amphibien und Vogelblut". Inaug.-Diss. Dorpat 1874.

[2]) Al. Schmidt, „Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes". Pflüger's Archiv 1875. Derselbe, „Zur Blutlehre". Leipzig 1892, p. 19.

[3]) O. Hammersten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1891, p. 55.

schrank oder im Vacuum in eine Temperatur von nicht über + 30° C., da er sich sonst sehr leicht zersetzt. Am besten ist es, wenn man das Vacuum erst einwirken lässt, wenn das Präparat bereits die Hauptmenge seines Wassergehaltes abgegeben hat. Da das Zn-Par-Hb, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, in kohlensaurem und carbaminsaurem Ammon mit schön rother Farbe löslich ist und als solche Lösung stets das characteristische O^2-Hb-Spectrum aufweist, so kann eine etwaige Zersetzung des Präparates am Fehlen dieser Eigenschaften leicht erkannt werden. — Nach dem Trocknen lässt sich das Präparat zu einem eleganten, feinen, mehr oder weniger dunkelbraun gefärbten Pulver zerreiben, durchsieben und unbegrenzt lange vollständig unverändert aufheben.

Wie erwähnt, lässt sich das dem Zn-Par-Hb-Niederschlage mechanisch anhaftende metallische Zink nur unter Verlust an Zeit und Substanz mittelst Schlämmen mit sehr viel destillirtem Wasser und auch dann nicht quantitativ entfernen. Auch ist anzunehmen, dass dem Präparate ausser dem Zink noch andere mechanisch beigemengte, vom Blute herstammende Körper anhaften, wie Fäulnissbacterien, Krankheitsbacterien, durchs Filter gegangene Stromata etc. Aus diesem Grunde wurde zwecks Erlangung eines noch reineren Präparates der ausgewaschene, also von allen in Wasser löslichen Substanzen befreite Niederschlag zum Zweck weiterer Reinigung in gerade hinreichenden Mengen eines seiner besten Lösungsmittel und zwar in 5—10 %igem kohlensauren Ammon gelöst, wiederum in hohe Gefässe zum Absetzen etwaiger ungelöster Theile gebracht und nach dem Absetzen als schön rothe, klare Lösung vom ungelösten, die muthmasslichen Verunreinigungen enthaltenden Bodensatze abgehebert und filtrirt. Giesst man zu dieser filtrirten Lösung vorsichtig in dünnem Strahl unter stetigem Umrühren verdünnte 0,5—1,0 %ige Essig- oder Salzsäurelösung bis zur fast neutralen Reaction zu, oder verdünnt man ohne Säurezusatz die gesättigte Lösung des Zn-Par-Hb mit dem 50—100fachen Volumen destillirten Wassers, so fällt das Zn-Par-Hb als röthlich-braun gefärbter, voluminöser, flockiger, leichter Niederschlag wieder heraus, da es in sehr verdünnten Lösungen von neutralen Ammonsalzen so gut wie unlöslich ist.

Dieser Niederschlag ist nach gehörigem Absetzen, welches man durch die Centrifuge wesentlich begünstigen kann, im ersten Fall noch von der zur Fällung verwandten Säure, resp. von der betreffenden bei der Fällung gebildeten Ammonverbindung (Chlorammon oder essigsaures Ammon) und im zweiten Falle von den Resten des ursprünglichen Lösungsmittels durch Auswaschen auf dem Filter zu befreien und dann wie oben bei niederer Temperatur vorsichtig zu trocknen. Nach dieser zuletzt beschriebenen Operation muss das Präparat alle seine beschriebenen Eigenschaften, vor Allem aber seine Löslichkeit in den angeführten Lösungsmitteln und sein characteristisches, spectroskopisches Absorptionsvermögen noch besitzen, sonst ist es als zersetzt anzusehen.

Es scheint mir nicht unwichtig, noch folgende Einzelheiten bei der Besprechung dieses Darstellungsverfahrens anzuführen.

1. Die in ihrer Intensität allerdings recht wechselnde und beim Auflösen der Blutkörperchen stets sich noch mindernde Alkalescenz des frischen Blutes

wirkt, wenn sie stark ist, beim Niederschlagen des Blutfarbstoffes insofern störend, als zur Erzielung eines wasserklaren Filtrates ein unverhältnissmässig grosser Aufwand an Zeit, Mühe und theilweise auch an Zinkstaub nöthig ist, woher diese Alkalescenz durch Säure, am besten durch Essig- oder Salzsäure, bis zu fast neutraler Reaction abzustumpfen ist. Es muss hier bemerkt werden, dass nur die ursprüngliche, auf den Alkalien des Blutes beruhende Alkalescenz abzustumpfen ist; beim Schütteln des Zinks nimmt nämlich das Gemisch, selbst wenn man vorher angesäuert haben sollte, bald wieder eine alkalische Reaction an. Diese secundäre Alkalescenz beruht aber auf dem Zink und ist zum Zustandekommen der Fällung des Blutfarbstoffes nicht nur nicht schädlich, sondern nützlich. Es ist aber hier ausdrücklich zu betonen, dass es doch wiederholt gelungen ist, durch längeres, manchmal freilich stundenlang fortgesetztes Schütteln vollkommen frisches aus der Ader gelassenes, und zwar sowohl defibrinirtes als auch nicht defibrinirtes, mit intacten Blutkörperchen versehenes, also stark alkalisch reagirendes Blut ohne jeglichen Säurezusatz vollkommen niederzuschlagen, folglich auch ein wasserklares Filtrat zu erzielen.

2. Die Entfernung der Stromata der rothen Blutkörperchen nach der Alex. Schmidt'schen Methode gelingt erst bei acht- bis zehnfacher Verdünnung mit destillirtem Wasser unter gleichzeitigem Einleiten von Kohlensäure, wie ich durch wiederholte Versuche für Pferde-, Rinder-, Schafs-, Schweine- und frisches Menschenblut constatirt habe. Die Kohlensäure bewirkt dabei ein Zusammenballen der an sich schattenhaften Stromamassen zu festen Klumpen, während ohne CO^2 dies nicht der Fall ist.

3. Falls man nicht auf Entfernung der Stromata der rothen Blutkörperchen ausgeht, genügt schon eine zwei- bis dreifache Verdünnung des Blutes mit Wasser, um den Farbstoff vollständig niederzuschlagen und klares Absetzen zu erzielen. Eine noch geringere Verdünnung mit Wasser liefert mit dem Zink einen so zähen Brei, dass das Schütteln unmöglich wird.

4. Die Menge des zum Niederschlagen verwendeten Zinkstaubes liess sich, ohne dass die Güte des Filtrates dadurch beeinträchtigt wurde, verringern bis zum Verhältnisse von einem Gewichtstheile Zink zu vier Gewichtstheilen Blut, wie wiederholte Versuche gezeigt haben. Der Theorie nach müsste eine viel, viel kleinere Zinkmenge genügen; in praxi aber ist dieses Verhältniss das bequemste.

5. Statt des Zinkstaubes lässt sich ebenso gut, nur natürlich in entsprechend grösserer Menge, nämlich die etwa der Hälfte des unverdünnten Blutes an Gewicht gleiche Menge von nicht allzu fein pulverisirtem metallischen Zink verwenden. Theoretisch ist diese Methode der vorigen gleichwerthig, da das pulverisirte Zink an der Oberfläche wie der Zinkstaub stets theilweise oxydirt ist. Es ist aber practischer, grössere Mengen von solchem nicht sehr fein pulverisirtem Zink als geringere Mengen von dem sog. käuflichen Zinkstaub zu verwenden, da ersteres, soweit es überschüssig ist, als specifisch schwereres und grobkörniges Präparat leichter und vollständiger aus dem Niederschlage durch Schlämmen, Absetzenlassen und Decantiren zu entfernen ist als letzterer.

6. Es kann beim Auswaschen des Präparates von den in Wasser löslichen Bestandtheilen, namentlich dann, falls dieses Auswaschen sich über zu lange Zeit hinzieht oder in zu ausgiebigem Masse und in warmen staubfreien Räumen geschieht, oder, falls nicht frisches, sondern bacterienhaltiges Wasser und faules Blut in Arbeit genommen worden war, vorkommen, dass die sich beim ersten Male wasserklar absetzende Flüssigkeit nach wiederholtem Aufgiessen von Waschwasser nicht mehr klar wie Wasser absetzt, sondern gelblich, manchmal sogar schwach röthlich tingirt erscheint, da sie den Zn-Par-Hb-Niederschlag in feinster Suspension enthält und das Absetzen verhindert. In solchen Fällen gelang es, durch Zusatz von neuen Mengen Zinkstaub und abermaliges Schütteln das suspendirte Zn-Par-Hb doch noch niederzuschlagen und das Wasser bis zur völligen Farblosigkeit zu entfärben. Dasselbe wurde gleichfalls erreicht durch Zusatz einer kleinen Menge einer gesättigten Kochsalzlösung: auch hierdurch setzte sich das Zn-Par-Hb sofort zu Boden und die Färbung des Wassers verschwand.

7. Dauert die mit fortwährender Wasserverdunstung verbundene Filtration des in kohlensaurem Ammon gelösten Zn-Par-Hb zu lange oder ist die kohlensaure Ammonlösung von vornherein zu concentrirt, so wird das Zn-Par-Hb theilweise unlöslich. Daher ist eine nicht zu concentrirte, etwa 5—7%ige kohlensaure Ammonlösung zu verwenden und das Filtriren möglichst rasch, vermittelst vieler Filter, zu bewerkstelligen.

8. Das Wiederausfällen aus der kohlensauren Ammonlösung geschieht mit weniger Gefahr der Zersetzung durch Zusatz von viel Wasser (etwa der 50—100fachen Menge) als durch Neutralisation mit verdünnter Essig- oder Salzsäurelösung.

9. Das Trocknen des reinen, fertigen Präparates, nachdem in kohlensaurem Ammon gelöst und aus dieser Lösung wieder ausgefällt worden ist, geschieht am besten im kalten Raume über Schwefelsäure und Chlorcalcium, denn bei Einwirkung von Wärme zersetzt sich dieses reine Präparat noch leichter als der rohe Zinkniederschlag. Nur unter Beobachtung gerade dieser Vorsichtsmassregel gelang es mir, mit Sicherheit ein unzersetztes Präparat zu erhalten, welches auch jetzt noch unverändert ist.

Zur Widerlegung des Einwandes, dass der Zinkgehalt des fertigen Zn-Par-Hb-Präparates möglicherweise von dem im Zinkstaube stets in grosser Menge enthaltenen ZnO, welche durch das kohlensaure Ammon zum Theil mit gelöst wird, herstammen könnte, versuchte ich den rohen Zinkniederschlag zum Zwecke der Reinigung vom mechanisch beigemengten Zinkstaube statt in kohlensaurem Ammon in einer gerade hinreichenden Menge von 10 %iger Sodalösung zu lösen. Das etwa vorhandene Zinkoxyd, welches nur im Ueberschusse von Soda löslich ist, muss dabei ungelöst bleiben und durch Filtration leicht aus der Lösung des Zn-Par-Hb zu entfernen sein. Bei diesen Versuchen ergab sich, dass der rohe Zn-Par-Hb-Niederschlag nur in gesättigteren Sodalösungen und nicht in verdünnten und zwar mit fast eben so schön rother Farbe löslich ist, wie in den andern erwähnten Lösungsmitteln, dass aber das Wiederausfällen des Präparates aus diesen Lösungen weder durch Verdünnung mit Wasser, noch durch Neutralisation vermittelst Säure, ohne die Substanz dabei zu zersetzen, mehr möglich ist. Durch beide Verfahren wird das Zinkparhämoglobin in einen vorläufig noch nicht näher untersuchten hämatinartigen Körper umgewandelt. Das Herausfällen aus der Sodalösung liess sich jedoch durch Zusatz von relativ recht grossen Mengen (bis zu etwa 1½fachen Vol.) von gesättigter Kochsalzlösung oder von Kochsalz in Substanz erzielen. Natürlich lässt sich das Herausfällen des Präparates aus der Sodalösung auch durch Zusatz von Salmiak oder von schwefelsaurem Ammon erzielen. Letzteres Verfahren ist aber nicht zu empfehlen, da das Zn-Par-Hb beim Auswaschen vom zugesetzten schwefelsauren Ammon zum Theil wieder in Lösung überging, was beim Niederschlagen vermittelst concentrirter Kochsalzlösung nicht der Fall ist. Der sich beim Zusatz eines der drei genannten Salze zur Lösung des Zn-Par-Hb in Soda bildende Niederschlag ist von brauner mit einem Stich ins Graue behafteten Farbe, voluminös, und sieht sonst dem aus der kohlensauren Ammonlösung herausgefällten bis auf die Farbe ähnlich. Er lässt sich mit Leichtigkeit wiederum in neuer Sodalösung sowie auch in kohlensaurem und freiem verdünnten Ammoniak mit schön rother Farbe auflösen und zeigt in allen diesen Lösungsmitteln im Spectrum die nämlichen characteristischen O^2-Hb-Streifen. Auch in ungelöster von der concentrirten Kochsalzlösung durch Decantiren befreiter und dann gut ausgewaschener und getrockneter Form behält dieser Niederschlag alle seine eben hergezählten Eigenschaften vollkommen bei.

Weiter wendete ich zum Lösen des Zinkniederschlages und zum Zwecke der Reinigung vom überschüssigen metallischen Zink eine sehr

verdünnte Schwefelammonlösung[1]) an, durch welche das nicht fest ans Hämoglobin gebundene Zink gefällt werden müsste, und welche andererseits, wie bereits erwähnt, auch ein sehr gutes Lösungsmittel für das Zn-Par-Hb ist. Nach Auflösung in diesem Mittel und Filtration der Lösung fällte ich dieselbe wieder durch verdünnte HCl. Auch dieses Präparat verhielt sich gewaschen und getrocknet genau ebenso wie die früheren, d. h. es bewahrte monatelang seine Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln und diese Lösungen waren schön roth, und zeigte ein deutliches O^2Hb-Spectrum.

An den auf die zuletzt beschriebenen Weisen dargestellten Präparaten ausgeführte qualitative Zinkbestimmungen ergaben, dass auch diese Präparate reichliche Mengen Zink enthielten. Somit sind wir gezwungen, eine chemische Verbindung von Zink und Hämoglobin im Zinkparhämoglobin anzunehmen.

2. Darstellung des Zinkparhämoglobins mit Hülfe von oxydfreiem metallischen Zink.

Ich legte mir die Frage vor, ob es nicht möglich wäre, unsern Körper darzustellen, indem ich statt des Zinkstaubes, der wie bereits erwähnt, unrein, d. h. ein Gemenge von Zinkoxyd und Zink ist, das metallische möglichst oxydfreie Zink anwandte.

Ich reinigte mit schwacher Essig-, Schwefel- und Salzsäure und nachherigem gründlichen Auswaschen mit ausgekochtem Wasser nach Möglichkeit einige Portionen von grobkörnigem pulversirten Zink und schüttelte sie mit Blut. Es gelang in allen Fällen, den Farbstoff vollkommen niederzureissen.

3. Darstellung des Zinkoxydparhämoglobin mit Hülfe von reinem Zinkoxyd und Zinkoxydhydrat.

Ich liess reines Zinkoxyd aufs Blut einwirken und erzielte gleichen Erfolg wie oben, d. h. in allen Fällen liess sich der Farbstoff als Bodensatz durch energisches, lang andauerndes Schütteln, auch ohne jeglichen Säurezusatz mit dem Zinkoxyd niederschlagen, worauf stets wasserklares Absetzen folgte. Dieser Niederschlag liess sich wiederum in den schon mehrfach angeführten Lösungsmitteln mit rother Farbe auflösen und daraus unverändert wieder ausfällen. Auch diese Präparate behielten ihre spectroskopischen Eigenschaften lange bei. Durch diese Versuche ist die Möglichkeit der Darstellung von Zn-Par-Hb aus Blutfarbstoff und ZnO bewiesen.

Es war jetzt von Interesse festzustellen, ob das Zinkoxydhydrat zu gleichem Zwecke verwendbar ist. Ich schüttelte zu diesem Behufe reines $Zn(OH)^2$ mit verdünnten alten Blutlösungen und filtrirte. Das Filtrat war in allen Fällen hämoglobinfrei. Bei frischen Blutlösungen ist längeres Schütteln oder Zusatz einer Spur von Essigsäure

[1]) Es wurde der officinelle 10%ige Liq. ammon. caustici mit H^2S gesättigt und von diesem Präparat eine 40fach verdünnte Lösung hergestellt.

erforderlich. Somit ist also auch die Möglichkeit einer Bildung von Zn-Par-Hb aus Blutfarbstoff und Zinkoxydhydrat dargethan.

4. Darstellung des Zinkparhämoglobin mit Hülfe von Zinksalzen.

I. Zinksulfat. Durch Zusatz nicht zu grosser Mengen dieses Zinksalzes sowohl in unaufgelösten Krystallen, als auch in Lösung zu Blutlösungen entsteht augenblicklich ein ziegelrother, sonst aber den beschriebenen, durch Einwirkung des Zinkstaubes und des Zinkoxyds aufs Blut entstehenden bräunlichen Niederschlägen sehr ähnlicher, leichter, flockiger, sich langsam zu Boden setzender, in Wasser vollkommen unlöslicher Niederschlag. Derselbe lässt sich daher durch Wasser sehr gut von dem etwa überschüssigen, im Wasser leicht löslichen Zinksulfat, sowie auch von den übrigen in der Blutlösung enthaltenen Körpern auswaschen, sammeln und unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Vorsichtsmassregeln trocknen. Der zu Pulver verriebene Trockenrückstand lässt sich selbst nach längerer Zeit wiederum in denselben Lösungsmitteln, vor Allem aber besonders gut in einer nicht zu verdünnten (etwa 5 %igen) Lösung von Zinkacetat lösen, dann weiter in einer gesättigten Lösung desselben Zinksulfates, durch dessen Einwirkung er entstanden, ferner in frisch aufgelöstem, sehr verdünnten Natriumsuperoxyd, in Ammonhydrat, sehr verdünntem Schwefelammon, in kohlensaurem Ammon und in Terpentinwasser[1]), mit prachtvoll rother Farbe lösen lässt. In allen diesen Lösungen zeigt dieser Körper das nämliche, schon vielfach erwähnte O^2-Hb-Spectrum. Die Lösung in Zinksalzen lässt sich durch starkes Verdünnen mit Wasser vollständig ausfällen.

II. Zinkacetat. Durch Zusatz einer (5—10 %igen) neutralen Lösung dieses soeben als ein besonders gutes Lösungsmittel für das Zn-Par-Hb erwähnten Salzes zu Blutlösungen entsteht der nämliche ziegelrothe Niederschlag, welcher seinerseits genau dieselben Eigenschaften besitzt, wie der aus Zinksulfat und Blut erhaltene.

III. Zincum salicylicum. Mittelst dieses Salzes lässt sich gleichfalls mit der nämlichen Präcision der Blutfarbstoff als Zn-Par-Hb fällen und ein wasserklares Absetzen erreichen. Nur ist der sich hierbei bildende Niederschlag von etwas mehr bräunlicher Farbe. In seinen Lösungsmitteln aufgelöst, weist auch das auf diese Weise gewonnene Präparat das characteristische O^2-Hb-Spectrum auf.

IV. Zincum chloratum. Desgleichen lässt sich das Zn-Par-Hb auch durch Zusatz von Zinkchlorid zu Blut gewinnen; Farbe dieses Niederschlages gleichfalls hellziegelroth; sofortiges rasches, klares Absetzen. Dieses Präparat ist besonders leicht in Ammonhydrat und Schwefelammonium löslich. In allen Lösungen O^2-Hb-Spectrum.

V. Zincum valerianicum zu Blutlösungen zugesetzt verursacht auch sofort einen ziegelrothen Niederschlag mit den nämlichen Eigenschaften wie oben. Dasselbe ist auch von der Einwirkung des

[1]) Gemeint ist damit Wasser, welches mit Terpentinöl am Licht längere Zeit geschüttelt und dann abfiltrirt worden ist. Es reagirt bekanntlich sauer.

VI. Zincum sulfocarbolicum und
VII. Zincum tartaricum zu sagen.
VIII. Zincum lacticum giebt mit Blut einen röthlichbraunen Niederschlag. Mit
IX. Zincum sozojodolicum sowie mit
X. Zincum sulfothymolicum geben Blutlösungen ganz analoge sofort sich bildende, rasch absetzende Niederschläge, welche aber keine röthliche, sondern eine chocoladen- bis dunkelbraune Färbung besitzen.

Hingegen wurde keine Fällung erhalten auf Zusatz von folgenden Zinkpräparaten: 1. Zincum carbonicum, 2. Zincum carbonicum basicum, 3. Zincum hypermanganicum, 4. Zincum ferrohydrocyanatum, 5. Zincum phosphoricum und 6. Phosphorzink.

Die Ergebnisse aller obigen Versuche lassen sich also kurz folgendermassen formuliren: Der Blutfarbstoff, wie er sich in frischem oder alten, defibrinirten oder nicht defibrinirten Blute der verschiedensten Wirbelthiere sowie im Blute einiger Schnecken findet, geht beim Schütteln in wässeriger Lösung mit metallischem Zink, mit Zinkstaub, Zinkoxyd, Zinkacetat, Zinksulfat und einer Reihe anderer Salze eine in Wasser unlösliche Zinkverbindung ein. Solange der chemische Character derselben nicht genauer festgestellt sein wird, empfiehlt es sich, den vom Entdecker Prof. Kobert gewählten Namen Zinkparhämoglobin beizubehalten, durch welchen angedeutet werden soll, dass dieser Stoff mit Hämoglobin sowie mit der von Nencki dargestellten wasserunlöslichen Modification desselben, dem Parhämoglobin, gewisse Aehnlichkeit besitzt.

5. Darstellung des Zinkparhämoglobin aus krystallisirtem Oxyhämoglobin.

Alle bisher von mir beschriebenen Versuche waren mit Blut und Lösungen desselben angestellt. Es musste jetzt festgestellt werden, ob in der That, wie Prof. Kobert angegeben hat, die Bildung des Zn-Par-Hb auch aus gereinigtem Blutfarbstoff in gleicher Weise vor sich geht. Zu diesem Behufe unternahm ich eine Reihe von Versuchen mit dreimal umkrystallisirtem centrifugirten, zum Theil frischen, d. h. noch feuchten, zum Theil getrockneten Hämoglobin und den bei den vorhergehenden Versuchen angewandten Zinkpräparaten. Zu diesem Zwecke musste ich mir natürlich zuerst vollkommen reines Oxyhämoglobin darstellen. Ich wählte die zuerst von A. Schmidt[1]) angegebene Methode, welche ungemein einfach, sicher zum Ziele führend ist, leider aber gar keine Berücksichtigung in den Lehr- und Handbüchern gefunden hat, woher ich es für geboten halte, sie hier noch einmal kurz zu beschreiben.

Man presse den, womöglich von Plasma und Serum befreiten, flüssigen Blutkörperchenbrei durch ein reines Tuch und füge zu demselben von einer in Bezug auf Concentration einer Normallösung nahezu gleichkommenden Ammonhydratlösung, deren Titre vorher mit Salzsäure genau bestimmt worden ist, so viel hinzu, bis der

[1]) l. c.

flüssige Blutkörperchenbrei eine lackfarbige Beschaffenheit angenommen, d. h. bis die Blutkörperchen aufgelöst worden sind. Darauf verdünne man diese Blutkörperchenlösung mit dem vierfachen Volumen destillirten Wassers und setze jetzt vorsichtig, unter stetigem Umrühren, womöglich tropfenweise, von einer auf die verwendete Ammonhydratlösung eingestellten Salzsäurelösung die zur vollständigen Neutralisation berechnete Menge resp. — da beim Auflösen der Blutkörperchen an sich eine Ansäuerung entsteht — etwas weniger zu, so dass das Gemisch gerade neutral ist. Schliesslich füge man nicht minder vorsichtig $^1/_5$—$^1/_4$ Volumen der jetzt vorhandenen Menge 96—92° Alkohol hinzu, worauf das Ganze in ein hohes Gefäss gegossen und an einen unter 0° C. abgekühlten Ort gestellt wird. Nach 1—3 Tagen, je nach der Temperatur der Umgebung, wird sich das O^2-Hb bis fast zu dem Rande an den Wänden in nadelförmigen, mit blossem Auge schon erkennbaren Krystallen niedersetzen. Man rühre jetzt die Krystalle sammt der Lauge vermittelst Glasstab gründlich um und lasse sie wiederum etwa 12 Stunden ruhig in der Kälte stehen, worauf sie sich sämmtlich zu Boden gesenkt haben werden, wodurch eine Entfernung der sich darüber absetzenden Mutterlauge vermittelst Heber nunmehr ohne Verluste an Krystallen ermöglicht wird. Jetzt wasche man mit dem $1^1/_2$ Volumen destillirten Wassers die Krystalle und centrifugire. Um sie noch einmal zu krystallisiren, löse man sie wieder im dreifachen Volumen destillirten Wassers und derselben Ammoniumhydratlösung bis zur völligen Auflösung der Krystalle (lackfarbiges Aussehen der Hämoglobinlösung), neutralisire abermals mit HCl und setze $^1/_5$ Volumen der jetzt vorhandenen Menge 96° Alkohol unter den nämlichen Cautelen wie das erste Mal zu und stelle die Hämoglobinlösung schliesslich wieder an einen unter 0° C. abgekühlten Ort etc. Beim nochmaligen Umkrystallisiren ist, falls man sich abermalige grössere Verluste ersparen will, beim Lösen der Krystalle noch weniger destillirtes Wasser als vorher, aber dafür dementsprechend mehr Ammonhydratlösung und Salzsäure zu verwenden. Es sei aber betont, dass ein derartiges Sparen an Material auf Kosten der Reinheit der Krystalle geschehen würde.

Nachdem ich mir ein ausreichendes Quantum von O^2-Hb-Krystallen aus Pferde- und Hundeblut nach der eben beschriebenen Vorschrift dargestellt hatte, prüfte ich sämmtliche bei den vorhergehenden Versuchen angewandten Zinkpräparate der Reihe nach noch einmal in Bezug auf ihre Einwirkung sowohl auf den halbflüssigen, nicht völlig aufgelösten Krystallbrei, als auch auf dessen verdünnte Lösungen durch, wobei sich herausstellte, dass sich der reine Blutfarbstoff in präcisester Weise vollkommen fällen liess durch Schütteln mit 1. Zink-Staub; 2. Zincum pulveratum; 3. Zinkoxyd; 4. Zinksulfat; 5. Zinkacetat; 6. Chlorzink; 7. Zincum valerianicum; 8. Zincum sulfocarbolicum; 9. Zincum lacticum; 10. Zincum sozojodolicum; 11. Zincum sulfothymolicum; 12. Zincum tartaricum. Mit anderen Worten: serum- und stromafreie Lösungen von krystallisirtem Blutfarbstoff geben mit genau denselben Zinkpräparaten, mit welchen auch Blutlösungen Fällungen geben, einen Niederschlag, der sich in nichts von dem beschriebenen Zn-Par-Hb unterscheidet. Nur muss hier erwähnt werden, dass in einigen Fällen beim Zufügen einiger der hier soeben aufgezählten Zinksalze zu Hb-Lösungen nicht sofort das Hb zu Zn-Par-Hb niedergeschlagen wurde, nämlich in denjenigen Fällen nicht, wo entweder die Hb-Lösung oder das zugesetzte Salz etwas sauer reagirten. Bei Zusatz von einer Spur einer verdünnten Ammonlösung erfolgt auch in diesen Fällen sofort die vollständige Fällung des Hb.

Zum Schlusse sei noch gesagt, dass diese Niederschläge, soweit sie bei Blutlösungen hellroth waren, auch hier sämmtlich von ziegelrother Farbe sind und dass sie in Bezug auf Löslichkeit und spectroskopischen Eigenschaften das nämliche Verhalten aufweisen, wie

alle vorher beschriebenen. Nach wiederholtem Auswaschen verändern sämmtliche ziegelrothen Niederschläge allmählig, — in etwa zwei Tagen — ihre Farbe: sie nehmen einen bräunlichen Farbenton an und sind schliesslich ganz chocoladenbraun gefärbt. Dasselbe ist auch von sämmtlichen aus Blutlösungen und Zinkpräparaten entstehenden Niederschlägen zu sagen. Trotz dieser langsam eintretenden Farbenveränderung, die vielleicht von einem langsam von Statten gehenden chemischen Umsetzungsprocesse zeugen könnte, verlieren diese verschiedenen Niederschläge keine ihrer anderen beschriebenen Eigenschaften. Es liesse sich allenfalls vielleicht nur behaupten, dass die gut ausgewaschenen, also schon braun gewordenen Niederschläge, sowohl feucht, als namentlich getrocknet in ihren besten Lösungsmitteln etwas schwerer löslich sind, als die unausgewaschenen frischen ziegelrothen Niederschläge.

6. Ueber Darstellung und Zusammensetzung von chemisch reinem Zinkparhämoglobin.

Auf Grund der zuletzt gemachten, eben beschriebenen Erfahrungen über die Einwirkung der Zinksalze auf Hb-Lösungen konnte ich mit grösserer Sicherheit an die Darstellung eines, wenn auch nicht völlig, so doch wenigstens nahezu chemisch reinen Präparates übergehen. Ich benutzte dazu theils Zinkoxyd, theils Chlorzink. Im letzteren Falle wurde gewaschen bis zum Verschwinden der Chlorreaction des Filtrates.

Nachdem ich mir ein genügendes Quantum eines nahezu chemisch reinen Präparates dargestellt hatte, unternahm ich an demselben einige Reihen quantitativer Zink- und Eisenbestimmungen.

Bei den Zinkbestimmungen kam es hauptsächlich darauf an, die organische Grundlage des Präparates derart zu zerstören, dass dabei nichts vom Zinke verloren gehen konnte. Nach einigem Probiren und nach vergeblichen Versuchen, das Zn-Par-Hb nach Fresenius-Babo vermittelst chlorsaurem Kalium und Salzsäure vollständig zu zerstören, wählte ich die Methode der Zerstörung durch vorsichtiges Erhitzen mit einem Ueberschuss von eisenfreiem Kaliumcarbonat und Kaliumnitrat bei möglichst niedriger Temperatur, wobei eine Verflüchtigung des Zinkes nicht zu befürchten war, und wobei ich rascher zum Ziele gelangte. Nach Zerstörung und Veraschung des Präparates trennte ich das Zink vom Eisen durch Kochen der salzsauren und vermittelst Bromwasser oder Salpetersäure oxydirten Auflösung der Asche mit Natriumacetat, nachdem ich vorher die saure Reaction durch eisenfreies Natriumcarbonat bis zur beginnenden Trübung neutralisirt hatte. Das Eisen wurde als basisch essigsaures Eisenoxyd appart gesammelt und in einigen Fällen quantitativ bestimmt. Aus dem vom Eisen getrennten Filtrate wurde das Zink durch Kochen und gleichzeitigem Zusatz von Natriumcarbonat bis zur vorwaltend alkalischen Reaction und unter Einhaltung der üblichen, bei Fresenius (Th. I, p. 249) angegebenen Regeln als basisch kohlensaures Zink gefällt, darauf gesammelt, getrocknet, vom Filter abgenommen und mit der Asche des vorher mit Ammoniumnitrat durchfeuchteten, nachher nochmals getrockneten und verbrannten Filters zusammen vorsichtig geglüht und als Oxyd bestimmt.

Analyse I. 1,9512 g des aus $ZnCl^2$ und zweimal umkrystallisirtem Hunde-Hb dargestellten, bis zum Verschwinden der Cl^2-Reaction ausgewaschenen, getrockneten, pulverisirten, darauf abermals ausgewaschenen, und bei $+110^0$ C. getrockneten Zn-Par-Hb werden mit Kaliumcarbonat und Kaliumnitrat vorsichtig bei möglichst niedriger Temperatur verascht. Die Menge des Zinks und des Eisens wird nach dem oben beschriebenen Verfahren als Oxyd bestimmt.

Die Menge des gefundenen ZnO betrug 0,026 g, woraus 0,0208 g Zn berechnet wurde, was **1,065** % Zink ausmacht.

Analyse II. 0,5126 g des nämlichen Präparates werden in gleicher Weise verascht und die Zinkmenge als Oxyd bestimmt.

Die Menge des gefundenen ZnO betrug 0,0064 g, woraus 0,00513 g Zn berechnet wurden, was einen Gehalt von **0,975** % Zink im Präparate ausmacht.

Die Eisenmenge wurde bei dieser Analyse nicht bestimmt, da durch ein Versehen bei dieser Analyse nicht völlig eisenfreies Na-Carbonat verwendet worden war.

Analyse III. 3,00 g desselben Präparates werden verascht. Die Menge des ZnO betrug 0,0371 g, die des Fe^2O^3 betrug 0,0169 g, was einem Gehalt von 0,0297 g an reinem Zn und einem Gehalte von 0,0118 g an reinem Fe entspricht. Dies macht **0,990** % Zink und **0,399** % Eisen aus.

Analyse IV. 2,10 g Substanz werden verascht und in der Asche nur das Eisen als Oxyd bestimmt. Die Menge des Fe^2O^3 betrug 0,0119 g, was einen Gehalt von 0,00836 g an reinem Fe und **0,401** % ausmacht.

Eine Uebersicht der Ergebnisse zeigt folgende kleine Tabelle:

	Gefunden wurde	
	Zink	Eisen
1.	1,069 %	0,399 %
2.	0,975 %	0,401 %
3.	0,990 %	
Durchschnitt:	**1,011** %	**0,400** %

Rechnet man diese Werthe auf die Atomgewichte von Zink und Eisen um, so ergiebt sich, dass auf 1 Atom Eisen nur wenig über 2 Atome Zink kommen (genauer 2,177). Der von Jaquet[1]) aufgestellten Formel des Hundehämoglobins würde dann vielleicht die Formel

$$C^{758}\,H^{1199}\,Zn^2\,S^3\,FeO^{218}$$

entsprechen. Natürlich lege ich meinen wenigen Analysen nicht soviel Werth bei, um daraus eine definitive Formel zu berechnen, namentlich da ich ja gar keine Elementaranalysen vorgenommen habe. Ich wollte durch meine hypothetischen Ausführungen nur andeuten, dass die eingehende chemische Analyse des Zinkparhämoglobins zur definitiven Feststellung der Formel und Molekülgrösse des Hämoglobins wird mit verwendet werden können. Es muss ferneren Arbeiten mit Dutzenden der sorgfältigsten Analysen überlassen bleiben, diese Lücke auszufüllen.

---

[1]) Alfred Jaquet, Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffes. Inaug.-Diss. Basel 1889.

7. Ueber Hämol und Zinkhämol.

Schon auf p. 159 wurde bemerkt, dass die Zinkfällung des Blutes auch nach der therapeutischen Seite hin sich verwenden lässt. Seit einer Reihe von Jahren wird von Pfeuffer in München eine Substanz theils in fester, theils in flüssiger Form in den Handel gebracht, deren spectroskopische Untersuchung nach Aussage von Voit den Nachweis liefert, dass reichliche Mengen von Hämoglobin darin enthalten sind. Ein ähnliches Präparat wird unter dem unpassenden Namen Hämatogen von Hommel in den Handel gebracht. Weiter ist auch natives Blut als Heilmittel seit Alters in Verwendung und ist kürzlich in Paris zum Range eines Modemittels erhoben worden. Aus alledem geht hervor, dass der Blutfarbstoff therapeutisch verwendbar ist. Da er jedoch sehr unangenehm tintenartig schmeckt und die Neigung hat, im Magendarmcanal zu einer harzartigen Masse zu verkleben, welche sich an der Schleimhaut wie Theer festsetzt, so würde eine Modification des Blutfarbstoffes, die geschmacklos ist und nicht im Darmcanal verharzt, gewiss vor dem Hämoglobin und dem Blute therapeutisch den Vorzug verdienen. Ueberlegt man weiter, dass im Darm alle eingeführten Substanzen reducirenden Einflüssen infolge der Anwesenheit reducirender Bacterien unterliegen, so ist klar, dass Blutfarbstoff, falls er überhaupt im Darm zum Theil resorbirt wird — die Hauptmenge wird bekanntlich nach Hoppe-Seyler unresorbirt per anum entleert — auch extra corpus schon milden reducirenden Einflüssen unterworfen werden darf, ja dass dadurch die im Darme vor sich gehende, zur Resorption vielleicht nöthige Umwandlung bereits angebahnt wird. Schütteln von Blutlösung mit concentrirter, bekanntlich reducirend wirkender Pyrogallollösung bedingt nun eine Umwandlung des Hämoglobins nicht in Methämoglobin, wie man denken sollte, sondern in eine eigenartige, von der Chemie bisher nicht genügend untersuchte Substanz von rothbrauner Farbe, **Hämogallol** genannt, welche in Wasser ganz unlöslich, daher fast geschmacklos und nach den Untersuchungen meiner Commilitonen Busch und Samojloff resorbirbar ist. Da sie bequem einzunehmen ist, die Verdauungswege gar nicht belästigt und nach den Erfahrungen an zahlreichen Patienten in Russland und Deutschland das Eisen in einer Form enthält, welche bei Chlorotischen zur Bildung von Hämoglobin ohne Weiteres verwendbar ist, so lag es Prof. Kobert, dem Entdecker des Hämogallols, nahe, in gleicher Weise auch den unter der Einwirkung eines so milden Reductionsmittels wie Zinkstaub ist, sich in Hämoglobin- und in Blutlösungen bildenden Niederschlag auf seine therapeutische Verwendbarkeit prüfen zu lassen. Zu diesem Behufe musste er natürlich auf eine billige Methode hergestellt und in geschmacklose Form gebracht werden. Dies liess sich erreichen durch Verwendung von stromafreier Ochsenblutlösung, die mit Zinkstaub geschüttelt wird. Der gebildete Niederschlag wird durch Schlämmen von der Hauptmenge des Zinkes befreit, in kohlensaurem Ammon gelöst, filtrirt, durch starkes Verdünnen mit etwas ClH-haltigem Wasser wieder ausgefällt und nach dem Waschen auf dem Filter ohne die von mir bei meinen Versuchen angewandten Vorsichtsmassregeln in der

Wärme scharf getrocknet. Dabei wandelt sich das bis dahin vorhandene, aber natürlich nicht ganz vom überschüssigen Zink befreite Zinkparhämoglobin in eine in fast allen p. 157 u. 158 genannten Lösungsmitteln unlösliche Substanz um, welche als **Zinkhämol** in den Handel kommt. Dieselbe enthält 1,5 % Zn, während das Zinkparhämoglobin nur 1,0 % Zn enthält. Dieselbe ist nur in stark verdünnter frischer Lösung von Natriumsuperoxyd und in solcher von Cyankalium löslich, und zwar in ersterer mit brauner, in letzterer aber mit schön rother Farbe; keine von beiden Lösungen zeigt jedoch Oxyhämoglobinspectrum. Wird aus der ursprünglichen Lösung in kohlensaurem Ammon durch viel Schwefelammonium in alkalischer Lösung oder weniger gut durch Schwefelwasserstoff in saurer Lösung das Zink bis auf Spuren niedergeschlagen, abfiltrirt und dann die entzinkte Substanz ausgefällt und in der Wärme scharf getrocknet, so entsteht ein dem Zinkhämol in vielen Beziehungen ähnliches Präparat, welches im Handel als **Hämol** bezeichnet wird. Es ist wie das Zinkhämol in Wasser unlöslich, geschmacklos, löst sich wie jenes in verdünntem Natriumsuperoxyd und in Cyankalium, zeigt aber ebenfalls kein Oxyhämoglobinspectrum. Beide Präparate sind nach dem jetzigen Standpunkt unserer physiologisch-chemischen Kenntnisse als hämatinartige Substanzen anzusprechen und lassen wie Hämatin sich leicht in Hämochromogen und in Hämatoporpyrin umwandeln. Sie unterscheiden sich aber vom Hämatin durch ihre schwerere Löslichkeit, durch ihre Geschmacklosigkeit und namentlich dadurch, dass sie im Magendarmcanal nicht zu einer theerartigen, die Schleimhaut belästigenden Masse verkleben, sondern sich langsam lösen und nach den Versuchen von Anselm (für Hämol) und von Sacher (für Zinkhämol) bei Thieren zur Resorption kommen. Ich selbst habe derartige Thierversuche nicht angestellt, da sie dem eigentlichen Gegenstand meiner Arbeit zu fern lagen. Ich möchte jedoch zum Schluss noch einige an meinem eigenen Körper bei constanter Diät angestellte Untersuchungen anführen, die zwar, wie ich voraus betonen möchte, durch Missglücken gerade der wichtigsten Analyse nicht so viel Werth haben, als sie wohl haben könnten, aber trotzdem doch nicht werthlos genug sind, um sie unpublicirt zu lassen.

Ich untersuchte den Einfluss, welchen das Einnehmen von käuflichem Hämol in relativ kleinen Dosen auf die Ausscheidung des Eisens in meinem eigenen Harn hatte. Auf die Einzelheiten der recht zeitraubenden Analysen will ich nicht eingehen; es genüge, zu wissen, dass ich genau nach den in diesen Arbeiten schon oft erwähnten Angaben meines Commilitonen Damaskin verfuhr. Meine Diät war eine an resorbirbarem Eisen recht arme; nur unter solchen Umständen nämlich konnte ich hoffen, durch Hämoleinnahme eine Steigerung der Eisenmenge meines Harnes zu erzielen. Dass das Eisen des Hämols in meinem Körper zurückgehalten werden würde, war nicht wahrscheinlich, da ich mich Gott sei Dank einer vortrefflichen Gesundheit erfreue. Der Versuch fand im Jahr 1891 statt. Ich betone dies, damit man nicht etwa glaubt, ich hätte denselben erst in Folge des 1893 erfolgten Angriffes Neumeister's auf die Versuche meines Commilitonen Busch hin angestellt.

Nr. des Versuchstages	Menge des 24stünd. Harnes	Spec. Gewicht desselben	Eisenmenge desselben in mg Fe	Datum des Versuchstages	Bemerkungen.
1.	1100	1026	**1,141**	18.—19. XI.	Beim ganzen Versuche constante Diät.
2.	975	1027	**1,130**	21.—22. XI.	Die Analysen vom 19.—20. und vom 20. bis 25. XI. gingen verloren.
3.	1230	1029	**1,071**	22.—23. XI.	
4.	1380	1024	**1,133**	24.—25. XI.	Die Analyse vom 23.—24. XI. ging verloren.
5.	1270	1028	**1,168**	25.—26. XI.	Am Abend des 25. XI. 1,0 Hämol } innerlich
6.	1270	1029	**1,198**	26.—27. XI.	„ „ „ 26. XI. 2,0 „ } eingenommen.
					„ „ „ 27. XI. 2,0 „
7.	1120	1030	?	27.—28. XI.	Analyse ging leider verloren.
8.	1180	1028	**2,979**	28.—29. XI.	
9.	1200	1027	**1,200**	29.—30. XI.	
10.	1210	1026	**1,383**	30. XI.–1. XII.	
11.	1160	1027	**1,254**	1.—2. XII.	

Besprechen wir zunächst die vier Normaltage, so ergiebt sich ein Durchschnittswerth der 24stündigen Eisenausscheidung im Harn von **1,119 mg Fe.** Der Durchschnittswerth der Normalzahlen von Busch beträgt **1,062 mg Fe**, steht mithin dem meinigen sehr nahe. Auch der Durchschnitt der Damaskin'schen Normalzahlen sowie der einer noch nicht veröffentlichten Versuchsreihe von Grabe aus unserm Laboratorium liegt sehr nahe bei 1 mg. Wir können also wohl behaupten, dass 1 mg für den normalen Menschen, falls er nicht gerade Blutwurst oder blutige englische Beefsteaks etc. isst, die Durchschnittszahl der Eisenausscheidung im Harn pro 24 Stunden ist. Insofern stimmen also meine Zahlen zu den bisher vorliegenden und verdienen daher wohl Vertrauen. Wenn Kumberg's Normalzahlen den Durchschnitt 0,632 ergeben, so dürfte dies daran liegen, dass seine Kost eine recht magere und sein Ernährungszustand kein so guter war, als der von Damaskin, Grabe und mir.

Kommen wir nun zu den eigentlichen Eisentagen, so ist zunächst zu sagen, dass 5 g Hämol, falls dessen Eisengehalt dem meines reinen Zinkparhämoglobin gleich wäre, 20 mg Fe enthalten würden; in Wahrheit aber ist der Eisengehalt des Hämols etwas höher: er beträgt 0,63 % und in 5 g des Präparates wurden daher 31,5 mg Fe eingenommen. Nehmen wir nun an, dass am 7. Versuchstage, dessen Analyse verloren ging, auch nur eine zwischen dem Werthe des 6. und 8. Tages liegende Menge von Eisen (2,088 mg Fe ist das arithmetische Mittel) ausgeschieden wurde, während sie in Wahrheit gewiss grösser war, so ergiebt sich, dass während des 5.—11. Versuchstages 3,437 mg Fe mehr im Harn ausgeschieden wurden, als zu erwarten war. Anders ausgedrückt heisst dies: Von dem eingenommenen Hämol sind reichliche Mengen resorbirt worden, denn es kamen allein im Harn über 10 % des darin enthaltenen Eisens wieder zur Ausscheidung und die Eisenmenge des 24stündigen Harns stieg dabei

am 4. Tage der Eisenperiode um 166 % gegen den Durchschnittswerth der Normaltage an. Dies stimmt zu den Angaben von Busch, der nach Einnehmen von Hämogallol ebenfalls den Eisengehalt des Harns um mehr als 150 % ansteigen sah. Somit scheint mir bewiesen, dass es Sinn hat, das Hämol in gleicher Weise wie das Hämogallol an Kranken mit Blutarmuth zu versuchen. Dass in vielen Städten Russlands beide Präparate in der That schon seit Jahr und Tag mit viel Erfolg verwendet worden sind, passt zu meinen theoretischen Erörterungen recht gut. Ich möchte nur betonen, dass meine Versuche jener Anwendung vorausgegangen und nur aus äusseren Anlässen erst jetzt der Oeffentlichkeit übergeben worden ist.

Es fragt sich jetzt, ob sich auch das Zinkhämol zu therapeutischen Zwecken empfehlen lässt. Ich meine, dass dies, nachdem Lipski und Sacher die relative Ungiftigkeit desselben dargethan haben, wohl geschehen kann. Ich nenne als Indication desselben namentlich zwei Krankheiten, nämlich erstens diejenige Form der Chlorose, bei welcher sich multiple kleine Darmgeschwüre finden und zu den zuerst von Hösslin beschriebenen multiplen Blutungen führen. Bei dieser Krankheit würde unser Präparat durch seinen Zn-Gehalt die Geschwüre adstringirend beeinflussen und durch seinen Eisengehalt blutbildend und damit vielleicht heilbringend wirken können. Die zweite Krankheit würden erschöpfende Durchfälle aus beliebigen Ursachen sein, denn wir wissen durch Quincke und seine Schüler, dass z. B. bei der Sommerdiarrhöe binnen wenigen Tagen eine sehr erhebliche, tiefgreifende Hb-Zersetzung stattfindet. Unser Präparat würde in diesem Falle erstens den Ausfall an Hb decken und zweitens stopfend wirken, denn wir wissen, dass schon das Hämol in grösseren Dosen den Stuhl anhält. Vom Zinkhämol dürfte daher eine weit erheblichere stopfende Wirkung zu erwarten sein, als ja alle nicht ätzende Zinkpräparate antidiarrhoisch wirken. Alle officinellen Zinkpräparate aber übertrifft es durch die Mildheit seiner Wirkung auf Magen und Darmcanal bei Weitem. Um z. B. auf die in Aussicht stehende Choleraepidemie zu kommen, so dürfte in der Reconvalescenz derselben, wo man stopfende Tonica nöthig hat, das Zinkhämol ohne Frage therapeutisch verwerthbar sein, während andere Zinkpräparate wegen ihrer vomitiven Nebenwirkungen als contraindicirt bezeichnet werden müssen.

Zum Schluss ich noch zu besprechen, ob es nicht besser wäre, statt des Zinkhämols das chemisch reine Zinkhämoglobin auf den Markt zu bringen. Während zu physiologisch-chemischen Zwecken dieses Präparat selbstverständlich aufs Freudigste zu begrüssen sein würde, fürchtet Prof. Kobert, dass es therapeutisch wohl wenig Anklang finden möchte, da es erstens viel zu theuer und zweitens nicht so geschmacklos und so leicht verträglich sein würde, als Zinkhämol, dessen praktische Verwendbarkeit gerade mit auf seine Schwerlöslichkeit begründet ist.

Schlusswort des Herausgebers.

Die im vorstehenden Bändchen enthaltenen Arbeiten sind Glieder einer längeren Reihe von Untersuchungen über Schwermetalle (Mangan, Chrom, Uran, Wolfram, Zink, Eisen etc.), welche ich schon vor mehr als zehn Jahren angefangen, mit meinen Schülern fortgesetzt und — falls mir der Aufenthalt in Dorpat demnächst nicht unmöglich gemacht wird — auch noch weiter fortzusetzen gedenke. Die dabei in Betracht kommenden Gesichtspunkte betreffen nicht nur die eigentliche Pharmakologie, sondern fast in gleichem Grade die physiologische Chemie, die pathologische Anatomie und last not least die practische Medicin. Ich bin der Meinung, dass die Eisenfrage, welche auf der Tagesordnung des nächsten Congresses für innere Medicin kommen soll, nur von denjenigen Practikern vorurtheilsfrei aufgefasst werden kann, welche sich die Mühe nicht verdriessen lassen, neben den durch directe Krankenbeobachtungen gewonnenen Thatsachen auch die z. Th. damit nicht harmonirende grosse Zahl von experimentellen Arbeiten über Schwermetalle, welche im letzten Jahrzehnt aus den verschiedensten Instituten hervorgegangen sind, mit zu berücksichtigen. Als Einführung in dieses Labyrinth von Arbeiten können vielleicht die vorstehend abgedruckten Untersuchungen dienen, da sie mit den verschiedensten Arbeiten auf dem erwähnten Gebiete sich berühren und das Auffinden und das Verständniss derselben, welches für den Practiker nicht ganz mühelos sein dürfte, erleichtern. Eine Reihe von Punkten, welche sich auf den Vergleich der Argyrie mit der Siderose beziehen, habe ich in einen Vortrag zusammengefasst, der von mir in der naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Dorpat kürzlich gehalten wurde und im Archiv für Dermatologie und Syphilis (Jahrg. 1893, fünftes Heft) demnächst erscheinen wird.

Prag den 28. Juni 1893.

R. Kobert.

Die Erklärung der Abbildungen findet sich auf p. 15, 54, 60 und 87.